

*ADAPTATION DES RATTENCAECUMS NACH
PARTIELLER DÜNNDARMRESEKTION*

Hilde FABRITIUS

*Diss. München
1983*



Aus der Medizinischen Klinik Innenstadt der Universität München

Direktor: Prof. Dr. med. E. Buchborn

Adaptation des Rattencaecums nach partieller
Dünndarmresektion

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Hilde Fabritius

aus

Chicago, U.S.A.

1983

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. K. Loeschke

Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. E. Buchborn

Dekan: Prof. Dr. med. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 15. November 1983

Inhaltsverzeichnis

Seite

1.	<u>Einleitung</u>	1
2.	<u>Methodik</u>	11
2.1	Tiermaterial und -haltung	11
2.2	Operationsvorbereitungen und -vorgänge	11
2.2.1	Scheinresektion	13
2.2.2	Jejunum-Ileum-Resektion	15
2.3	Postoperative Versorgung	16
2.4	Resorptionsmessungen	16
2.4.1	Messung der Volumenresorption	17
2.4.2	Messung der Elektrolytresorption	19
2.4.2.1	Bestimmung von Natrium und Kalium mittels Flammenphotometer	19
2.4.2.2	Bestimmung von Chlorid mit Mikro- Chlor-O-Counter	22
2.4.2.3	Berechnung der resorbierten Elektro- lytmengen	24
2.5	Messung der transmuralen elektrischen Potentialdifferenz	25
2.6	Bestimmung der spezifischen Aktivität der Na-K- und Mg-stimulierbaren ATPase	26

	Seite
2.6.1 Entnahme der Mucosa für ATPase Bestimmung	26
2.6.2 Messung der Aktivität der Na-K-ATPase	28
2.6.3 Proteinbestimmung nach Lowry	32
2.7 Massenparameter	37
2.7.1 Messung der Makrooberfläche	37
2.7.2 Messung des Trocken- und Feuchtgewichts	37
2.8 Statistische Auswertung	38
 3. <u>Ergebnisse</u>	 39
3.1 Vorversuche	39
3.2 Beobachtungen am Gesamttier	40
3.2.1 Überlebensrate	40
3.2.2 Gewichtsverlauf und Stuhlverhalten	42
3.2.3 Postoperative Futteraufnahme und Trinkmenge	44
3.3 Makroskopische Beobachtungen am Caecum	48
3.4 Massenparameter	48
3.4.1 Makrooberfläche	50
3.4.2 Feucht- und Trockengewicht und Wassergehalt	50
3.5 Resorptionsraten	51
3.6 Transmurale elektrische Potentialdifferenzen	51

	Seite
3.7 Na-K-ATPase Aktivität	54
4. <u>Diskussion</u>	57
4.1 Zur Methodik	57
4.2 Zu den Ergebnissen	59
4.2.1 Klinische Beobachtungen am Gesamttier (Gewichtsverhalten, Futter- und Trinkmengen)	59
4.2.2 Massenzunahme des Caecums	62
4.2.3 Beziehung zwischen Mucosahyperplasie und Transportfunktion	64
5. <u>Zusammenfassung</u>	69
6. <u>Literaturverzeichnis</u>	71



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554013_0048

1. Einleitung

Das Epithel des Magen-Darm-Trakts erneuert sich ständig. Es gehört zu den Geweben mit der schnellsten Zellumsatzrate, mit einer Erneuerungsrate bei Warmblütern von 3-5 Tagen (16). Die Zellproliferation findet in den unteren zwei Dritteln der Krypten statt. Die Zellen wandern langsam zur Oberfläche des Epithels, wo sie nach Absterben ins Darmlumen abgeschilfert werden (39). Während dieser Wanderung kommt es zu einer Abnahme und schließlich zu einem Stillstand der Teilungsaktivität unter zunehmender Ausreifung der Zellen. Unter physiologischen Bedingungen besteht ein Gleichgewicht zwischen Bildungsrate, Wanderungsgeschwindigkeit und Abschilferungsrate der Enterozyten, wodurch die normale Struktur und Funktion des Darms aufrechterhalten wird.

Dieses Gleichgewicht kann durch eine Vielzahl endogener und exogener Faktoren beeinflusst werden. Die Beobachtung, daß sich Reaktionen auf Änderungen der Umgebung - hier speziell des Milieus im Darmlumen - abspielen, hat zum Begriff der Adaptation oder Anpassung an die neuen Bedingungen geführt. Phänomenologische Einzelheiten und Mechanismen adaptativer Vorgänge im Magen-Darm-Kanal sind



vielfach nicht oder unzureichend geklärt.

Prinzipiell kann das Darmepithel mit einer Änderung seiner Zellmasse und/oder der Funktion seiner Einzelzellen adaptativ reagieren.

Tierexperimente haben gezeigt, daß es nach diätetischen Manipulationen, nach Teilresektion, Transposition oder Ausschaltung von Darmschlingen zu einer Massenänderung der resorbierenden Schleimhaut kommen kann. (13,31,45,52, 55,60,64,74,78). Die Zellmasse wächst durch Erhöhung der Zahl (Hyperplasie) und nicht durch Vergrößerung der Einzelzellen (Hypertrophie).

Am besten untersucht ist das kompensatorische Wachstum nach partieller Dünndarmresektion. Bei der Ratte kommt es zu adaptativen Veränderungen in allen Schichten des verbliebenen Dünndarms. Eine erhöhte proliferative Aktivität in den Krypten ist schon 2 Tage nach Resektion an einer Zunahme der mitotischen Aktivität in der Germinativzone erkennbar. Während dieser Zeit herrscht ein Stadium des Ungleichgewichts, in welchem die Zellproliferation den Zellverlust übersteigt (14,89). Nach 2-4 Wochen erreicht die zelluläre Hyperplasie ein neues Gleichgewicht auf erhöhtem Niveau. Dieses ist gekennzeichnet

durch längere Zotten und Krypten mit jeweils vermehrter Zellzahl, und geht mit einer Lumenerweiterung und Verlängerung des Restdarms einher (4,13,64,86,88). Die Intensität dieser hyperplastischen Antwort ist abhängig von der resezierten Darmlänge (32,53) und größer nach proximaler Resektion im distalen als nach distaler Resektion im proximalen Dünndarmstumpf (13,88).

Aufgrund der größeren resorbierenden Oberfläche ist die Resorption pro cm Darmlänge für verschiedene Substanzen gesteigert. Bei nicht zu ausgedehnten Resektionen reicht die Oberflächenzunahme aus, die verlorengegangene Resorptionsleistung des resezierten Darmstücks zu kompensieren, und gewährleistet so einen ausreichenden postoperativen Ernährungszustand des Tieres. Resorptionssteigerungen pro cm Darmsegment wurden für Glucose, Disaccharide, Wasser, Elektrolyte, Aminosäuren und, sofern Ileumanteile erhalten blieben, auch für Vitamin B₁₂ und Gallensalze gemessen (7,13,57,82,84). Bezog man dabei die Transportleistung auf die Einzelzelle, erwies sie sich in zahlreichen Untersuchungen als unverändert oder leicht herabgesetzt (14,54,55,88). Dementsprechend waren die spezifischen Enzymaktivitäten (Enzymaktivität/mg Protein) für Disaccharidasen, Dipeptidasen, Esterasen und Adenylat-

cyclase unverändert oder leicht vermindert (34,50,53,54). Die niedrigeren spezifischen Enzymaktivitäten wurden auf eine relative Unreife der Epithelzellen in der hyperplastischen Mucosa zurückgeführt. Somit scheint die funktionelle Adaptation nach Dünndarmresektion durch eine Zunahme der Zahl der Epithelzellen, deren individuelle Transportkapazität nicht vermehrt ist, hervorgerufen zu sein.

Da auch Menschen größere Resektionen des Dünndarms überleben, scheint ihre Darmschleimhaut ein ähnliches Verhalten zu zeigen. Die Resektionslänge, die vom Menschen ohne massive Funktionseinbuße getragen werden kann, liegt bei etwa 50% (37,41,80), wobei Resektionen des Ileums von größeren Ausfällen gefolgt sind als solche des Jejunums. Der nach jeder größeren Resektion auftretende Durchfall, der mit entsprechenden Flüssigkeits- und Elektrolytverlusten einhergeht, und die postoperative Malabsorption verschiedener Nährstoffe nehmen nach einigen Wochen an Intensität ab (1,80,87). Es ließ sich mittels Perfusion direkt zeigen, daß die Resorption von Glucose, Natrium und Wasser pro Darmlänge zunimmt (12,85). In Biopsien aus dem Restdarm wurde eine vermehrte Zellzahl pro Dünndarmzotte, allerdings nicht immer auch eine

Zottenverlängerung nachgewiesen (14,63). Diese Schleimhauthyperplasie führt, ähnlich wie bei Tieren, zu einer Zunahme der Resorptionsfläche und dadurch der Resorptionskapazität des Restdarms.

Eine der Hauptaufgaben des Darms ist die Resorption von Wasser und Elektrolyten. Das Colon kann 5-6 Liter Wasser und 800-1000 mval Natriumchlorid täglich resorbieren (10), wobei die Resorption im Caecum und proximalen Colon größer ist als im distalen Colon und Rektum (18).

Die Schleimhaut des Dickdarms stellt im Vergleich zu der des Dünndarms eine einfacher strukturierte, weil zottenlose Membran dar. Wie die übrige Darmmucosa wird sie von einem einschichtigen Zylinderepithel mit eingestreuten Becherzellen überzogen (16). Die wichtigste Aufgabe des Colons besteht in der Konzentrierung seines Inhalts durch Resorption von Elektrolyten und Wasser. Dadurch kommt es zur Eindickung des wässrigen Dünndarminhalts zum festeren Stuhl. Eine zusätzliche Aufgabe kommt dem Dickdarm, insbesondere dem Caecum, bei zellulosefressenden monogastrischen Nagetieren wie dem Kaninchen zu. Hier geschieht mit Hilfe symbiotischer Bakterien die Verdauung der Zellulose. Bei ihnen ist das Caecum besonders stark entwickelt. Bei der weißen Ratte macht der Anteil des

Caecumvolumens am Gesamtvolumen des Magen-Darm-Trakts ca. 17% aus (6). Auch die Ratte kann, ebenso wie der Mensch, Zellulose im Caecum im beschränkten Umfang verdauen und entstehende kurzkettige Fettsäuren resorbieren (90).

Die Resorption von Wasser im Darmlumen erfolgt passiv als Folge osmotischer Druckgradienten, die überwiegend durch Elektrolytresorption erzeugt werden (8,9,24,49, 70). Dabei stellt vor allem das Natrium die entscheidende Triebkraft für die Wasserresorption dar. Natrium wird gegen die elektrochemische Potentialdifferenz vom Darmlumen in die Blutbahn aktiv resorbiert. Man nimmt heute an, daß ein an der basolateralen Zellmembran lokalisiertes, die Hydrolyse von ATP katalysierendes Enzymsystem, die Natrium-Kalium-stimulierbare, Magnesium-abhängige Adenosintriphosphatase (Na-K-ATPase), für den aktiven Natriumtransport an der basolateralen Zellseite die entscheidende Rolle spielt (30,69,71,72,75,76,81). Dabei wird Natrium, im Austausch mit Kalium, aus dem Darmlumen in die Blutbahn gegen die elektrochemische Potentialdifferenz transportiert. Richtung und Größe der transmuralen elektrischen Potentialdifferenz werden durch den aktiven Natriumtransport von der Mucosa zur Serosa

mitbestimmt (17,19,69,70). Neben dem Na-K-ATPase-abhängigen Natriumtransport existieren am Rattencolon weitere Elektrolyttransportsysteme, u.a. eine elektro-neutrale gekoppelte Natriumchloridresorption (20).

Der Frage, ob auch das Colon auf Änderungen des luminalen Milieus adaptativ reagieren kann, ist - im Gegensatz zum Dünndarm - bisher weniger Beachtung geschenkt worden. Am Caecum, wurden adaptative Änderungen der Gewebsmasse und des Elektrolyttransports bei keimfrei aufgezogenen Tieren (11,28,43), nach Gabe von Antibiotika (44) und nach Fütterung großmolekularer Substanzen (15,56,65) beschrieben. Ferner beobachtete Edmonds und Thompson (20) eine Steigerung der elektroneutralen NaCl-gekoppelten Resorption im Caecum und proximalen Colon nach Dauerperfusion des Colons mit isotoner Natriumchloridlösung.

Die ausführlichsten Befunde über die Adaptation des Elektrolyttransports am Caecum wurden nach Fütterung des Polymers Polyäthylenglycol (PÄG) erarbeitet (45-47,68). Hier fand sich schon wenige Tage nach Fütterungsbeginn eine signifikante Zunahme von Gewicht und Makrooberfläche des Organs, die sich im Verlauf abflachend über 2 Monate fortsetzte. Über die Massenzunahme hinaus erwies sich die

Natrium- und Wassernettoresorption (pro Caecumfläche oder -gewicht) als gesteigert. Diese Zunahme der Resorptionsfunktion erreichte bereits nach 1-2 Wochen ihr Maximum. Sie war von einer höheren transmuralen elektrischen Potentialdifferenz und einer Zunahme der spezifischen Enzymaktivität der Na-K-ATPase begleitet. Es ergaben sich Hinweise darauf, daß die Steigerung der spezifischen Aktivität der Na-K-ATPase durch eine Eingliederung neuer Enzymmoleküle in die basolaterale Zellmembran der einzelnen Zelle zustande kommt (67).

Ähnliche, aber weniger detaillierte Befunde wurden am Caecum von keimfreien Tieren erhoben. Auch diese Tiere besitzen ein stark vergrößertes Caecum, aus dem pro Gewebsmasse Natrium und Wasser vermehrt resorbiert werden (43,73). Gleizeitig bestehen chronische Durchfälle, die wahrscheinlich durch Akkumulation großer nicht resorbierbarer Glykoproteine im Caecum und Colon bedingt sind (40). Diese Stoffe, die im Lumen des normalen Dickdarms bakteriell gespalten und resorbierbar gemacht werden, bleiben bei keimfreien Tieren unabgebaut, erhöhen den kolloid-osmotischen Druck und könnten so eine vermehrte Wasserabgabe ins Caecumlumen bewirken (27). Die Zunahme des Natrium-gekoppelten Wassertransports könnte somit einen

Adaptationsprozess darstellen, der exzessive Elektrolyt- und Wasserverluste vermeiden hilft.

Wie sich Colon und Caecum nach Dünndarmresektion verhalten, wurde bisher hauptsächlich vom Gesichtspunkt eines eventuellen Wachstums her untersucht. Scarpello et al. (66) berichten über eine Massenzunahme des Caecums, nicht aber des Colons, nach Ileumresektion der Ratte. In ähnlicher Weise fand Perry (62) nach distaler Dünndarmresektion kein Wachstum des Colons, wohl aber des Caecums, verbunden mit einer gesteigerten Aufnahme von Wasser, Elektrolyten und Gallensäuren im vergrößerten Organ. Nygaard (59) dagegen beobachtete eine ausgeprägte Zunahme von Gewicht, Länge und Durchmesser auch des Colons nach 75%iger distaler Dünndarmresektion. Ebenso sahen Nundy et al. (58) und Williamson et al. (89) nach Ileumresektion eine Stimulation der Zellproliferation im Colon, gemessen an einer Zunahme des DNS- und RNS-Gehalts der Mucosa. Die zum Teil divergierenden Befunde könnten ihre Ursache im verschiedenen Ausmaß der Resektionen und in der Empfindlichkeit der Meßmethoden haben.

Da die Ergebnisse zur Adaptation des Salzwassertransports im Dickdarm nach Resektion vorgeschalteter Darmstücke bisher unvollständig und widersprüchlich sind,

und vor allem ausreichende Daten über eine eventuelle Änderung der Resorptionsfunktion (Resorption pro Gewebsmasse bzw. Einzelzelle) fehlen, haben wir die Antwort des Caecums und Colons der Ratte auf eine ca. 60%ige Dünn darmresektion untersucht. Dabei befaßt sich die hier vorgelegte Arbeit mit der Reaktion des Caecums, während in einer Parallelarbeit (21) unter den gleichen Bedingungen das Colon untersucht wurde.

Im Einzelnen wurden am Caecum folgende Punkte bearbeitet:

1. Zur Beurteilung des Effekts der Resektion auf die Organmasse wurden Makrooberfläche, Trocken- und Feuchtwicht sowie der Wassergehalt des Caecums bestimmt.
2. Zur Beurteilung des Effekts der Resektion auf die Elektrolyttransportfunktion wurde die Nettoresorption von Natrium, Chlorid, Kalium und Wasser bestimmt und auf Massenparameter (Makrooberfläche und Gewicht) bezogen. Ferner wurden die Enzymaktivität der Na-K-ATPase pro mg Protein im Schleimhauthomogenat und die transmurale elektrische Potentialdifferenz während Nettoresorption des Caecums bestimmt.

Vorläufige Aspekte dieser und der Parallelarbeit wurden bereits andernorts diskutiert (42).

2. Methodik

2.1 Tiermaterial und -haltung

Für alle Versuche wurden männliche SPF-Ratten vom Typ Wistar, Stamm TNO W 70, der Fa. Winkelmann, Kirchborchen, mit einem Bestellgewicht von 180-200g verwendet. Die Tiere wurden vor der Operation mindestens 8 Tage im Tierstall unter folgenden Bedingungen gehalten: Temperatur 20-22°C, relative Luftfeuchtigkeit 50-60%, Tag-Nacht-Rhythmus von je 12 Stunden. Die Tiere erhielten ad libitum Leitungswasser und Standardrattenfutter (Altromin Lage: Haltungsdiät Nr. 1320). 24 Stunden vor der Operation wurden die Tiere nüchtern gehalten bei weiterhin freiem Zugang zum Trinkwasser. Am Operationstag betrug das Gewicht der Ratten 215-240g. Es wurde besonders darauf geachtet, daß alle Ratten, die für die Versuche verwendet wurden, präoperativ gesund waren und keinen Durchfall hatten.

2.2 Operationsvorbereitungen und -vorgänge

Alle Operationen wurden vormittags zwischen 9-12⁰⁰ durchgeführt. Die Ratten wurden zuerst gewogen und das Gewicht notiert. Anschließend wurde ihnen eine 3,6%ige Chlo-

ralhydrat-Lösung (1ml/100g Körpergewicht) intraperitoneal gespritzt. Die Narkosewirkung trat vollständig nach 15-20 Minuten ein und hielt ca. eine Stunde an. Da die Operationsdauer 1-1,5 Stunden betrug, wurde nach 60 Minuten 0,5 ml Chloralhydrat in die Bauchhöhle nachinjiziert.

Nach Narkoseeintritt wurden die Ratten auf den Operationstisch gelegt und ihr Abdomen vom Fell frei rasiert. Am Operationstisch lagen folgende Instrumente und Materialien bereit:

- Skalpell
- gerade Schere
- anatomische Pinzette
- anatomische Klemmen
- Nadelhalter
- atraumatisches Nahtmaterial:
 1. Für die Gefäßunterbindung: Synthofil Faden, Stärke 5/0 USP, DS 16, 1 metric, Fa. Braun Dexon
 2. Für die Darmnaht: Synthofil Faden, Stärke 6/0 USP, DS 12, 0,7 EP, Fa. Braun Dexon
 3. Für die Hautnaht: Synthofil Faden, Stärke 3/0 USP, DS 19, 2 metric, Fa. Braun Dexon
- Kompressen
- Tupfer
- vorgewärmte 0,9%ige NaCl-Lösung

Mit dem Skalpell wurden entlang der linea alba in ca. 5-6 cm Länge Haut, Bauchmuskulatur und das Peritoneum durchgeschnitten. Der Darm wurde aus der Bauchhöhle luxiert, auf Kompressen gelegt und mit 0,9%iger warmer Kochsalzlösung feucht gehalten. Ohne Vorauswahl und wechselweise wurden die Tiere zwei Operationsverfahren zugeteilt (Abb. 1):

1. Scheinresektion (Kontrolle). Bei diesen Ratten wurde eine einfache Transsektion und Reanastomosierung des terminalen Ileums durchgeführt.
2. Jejunum-Ileum-Resektion. Bei diesen Ratten wurde ca. 60% der gesamten Dünndarmlänge reseziert, beginnend 15 cm nach der Flexura duodenojejunalis und endend 1-2 cm vor dem ileocaecalen Übergang, mit anschließender Anastomosierung der Darmenden.

2.2.1 Scheinresektion

Nach Eröffnung des Abdomens wurde das Caecum aufgesucht und das Ileum 1-2 cm proximal der Valvula Bauhini durchgeschnitten. Die zwei Darmenden wurden sofort End-zu-End durch ca. 6-8 Einzelnähte zusammengenäht. Es wurde darauf geachtet, daß keine Mesenterialgefäße unterbunden wurden und somit die Blutzufuhr des durchtrennten Ileums

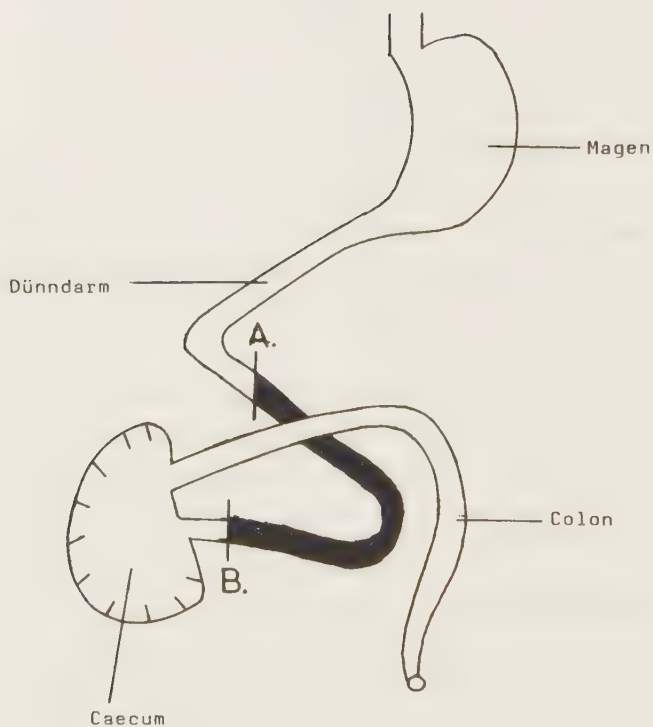


Abb. 1 Schematische Darstellung der operativen Verfahren der Transsektion (B.) und der partiellen Dünndarmresektion (Strecke A.-B.).

erhalten blieb. Der Blutverlust nach Transsektion des Ileums war minimal. Die Darmschlingen wurden anschließend sorgfältig abgetupft und in ihre ursprüngliche Lage in die Bauchhöhle zurückverlegt. Danach wurden 5 ml vorgewärmte 0,9%ige NaCl-Lösung in die Bauchhöhle gegeben, um den perioperativen Flüssigkeitsverlust auszugleichen. Bauchmuskulatur und Haut wurden durch Einzelnähte verschlossen.

2.2.2 Jejunum-Ileum-Resektion

Nach Eröffnung des Abdomens wurde das Treitzsche Band des Duodenums aufgesucht. Von hier aus wurden 15 cm Jejunum abgemessen, und alle Mesenterialgefäße distal davon bis 2 cm proximal der Ileocaecalclappe unterbunden. Das dazwischenliegende Darmstück wurde reseziert. Die Länge des Resektats betrug 35-40 cm, was ca. 60% der gesamten Dünndarmlänge einschließlich des Duodenums entsprach. Die freiliegenden Darmenden wurden mit Einzelnähten End-zu-End anastomosiert. Nach Abtupfen, Zurückverlagerung in die Bauchhöhle und intraperitonealer Gabe von 0,9%iger NaCl-Lösung, wie bereits beschrieben, wurden Bauchmuskulatur und Haut mit Einzelnähten verschlossen. Das resezierte Darmstück wurde anschließend auf den Tisch

spannungslos ausgebreitet und seine Länge gemessen. Danach wurde es gewogen. Dieses Gewicht wurde von dem Rattengewicht vor Operationsbeginn abgezogen. Der errechnete Wert wurde als Ausgangswert für den postoperativen Gewichtsverlauf der Ratten verwendet.

2.3 Postoperative Versorgung

Postoperativ wurden die Ratten auf Wärmetische gelegt. Jede Ratte erhielt 5 ml Ringer-Lösung s.c. und wurde nach dem Aufwachen 24 Stunden in Einzelkäfigen im Labor überwacht. Leitungswasser wurde sofort zum Trinken angeboten, Futter erst nach 24 Stunden. Tägliche Futter- und Trinkmengen wurden registriert, die Ratten in viertägigem Abstand gewogen und die Qualität des Stuhls hinsichtlich Konsistenz (Diarrhoe oder normal geformt) und Farbe (blutig oder normal) wiederholt beurteilt.

2.4 Resorptionsmessungen

Vier Wochen nach der Operation wurden die Ratten mit Natriumthiobarbital (Inactin^R: 80 mg/ml 0,9%ige NaCl-Lösung) in einer Dosierung von 0,1 ml/100g Körpergewicht narkotisiert. Am Caecum wurde mit der Methode der abgebundenen Schlinge die Volumen- und

Elektrolytresorption sowie die transmurale elektrische Potentialdifferenz in vivo gemessen. Anschließend wurden die Massenparameter (Oberfläche und Gewicht) sowie die spezifische Aktivität der Na-K- und Mg-stimulierbaren Adenosintriphosphatase (ATPase) bestimmt. Alle Versuche wurden vormittags zwischen 9-12⁰⁰ vorgenommen.

2.4.1 Messung der Volumenresorption

Das Abdomen des narkotisierten Tieres wurde durch Längsschnitt geöffnet. Bei scheinresezierten und dünndarmresezierten Ratten wurde in gleicher Weise das Caecum aufgesucht und auf eine feuchte Kompresse vorgelagert. Unter sorgfältiger Schonung der im Mesocaecum verlaufenden Blutgefäße wurde das Caecum an seinen Abgängen zum Ileum und Colon ascendens mit Fäden abgebunden. Das Caecum wurde am unteren Pol eröffnet, vom Darminhalt befreit und mehrmals mit auf 37°C vorgewärmter Tyrode-Lösung gespült. Zur Registrierung der elektrischen Potentialdifferenz wurde eine KCl-Agar-Brücke in das Lumen durch die oben genannte Öffnung plaziert, das Caecum ohne Überdehnung mit einem abgemessenen Volumen Tyrode-Lösung (Kontrollen: 3,5-7,5 ml, resezierte Tiere: 5,0-10,0 ml entsprechend der

jeweiligen Caecumgröße) gefüllt, und dann die Caecum-
öffnung ligiert.

Zusammensetzung der Tyrode-Lösung: Tyrode I (NaCl : 171,12 mmol/l, $\text{MgCl} \times 6 \text{ H}_2\text{O}$: 0,62 mmol/l, KCl : 3,35 mmol/l, $\text{CaCl}_2 \times 6 \text{ H}_2\text{O}$: 1,14 mmol/l) und Tyrode II (NaHCO_3 : 59,52 mmol/l, $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \times 2 \text{ H}_2\text{O}$: 1,59 mmol/l). Vor Anwendung wurde Tyrode I und Tyrode II im Verhältnis 4:1 gemischt.

Nach Rückverlagerung des Organs wurde das Abdomen mit Michelklammern verschlossen. Die Körpertemperatur der Tiere wurde auf Wärmetischen während des Versuches bei 36-38°C gehalten.

Nach 2 Stunden wurden die Michelklammern entfernt, das Caecum mit der Brücke vorsichtig aus der Bauchhöhle herausluxiert und auf eine feuchte Kompresse gelegt. Das Caecum wurde jenseits der abgebundenen Enden vom übrigen Darm abgetrennt und sein Restinhalt in einem graduierten Meßzylinder vollständig entleert. Diese Flüssigkeitsmenge wurde auf eine Genauigkeit von 0,1 ml notiert und vom Anfangsvolumen subtrahiert. Die Differenz entsprach dem resorbierten Flüssigkeitsvolumen pro 2 Stunden, das nach Bezug auf die jeweils gemessene Makrooberfläche des Organs, als Transportrate in μl pro cm^2 Caecumoberfläche pro 2 Stunden angegeben wurde. Das Restvolumen wurde zur Bestimmung der Elektrolytkonzentration asserviert.

2.4.2 Messung der Elektrolytresorption

Die bei den Resorptionsmessungen nach 2 Stunden nicht resorbierte Flüssigkeitsmenge wurde im Meßzylinder abgemessen und eingefroren. Die Konzentration der Elektrolyte Natrium, Kalium und Chlorid in der Restflüssigkeit wurde mit Flammenphotometer bzw. Mikro-Chlor-O-Counter gemessen.

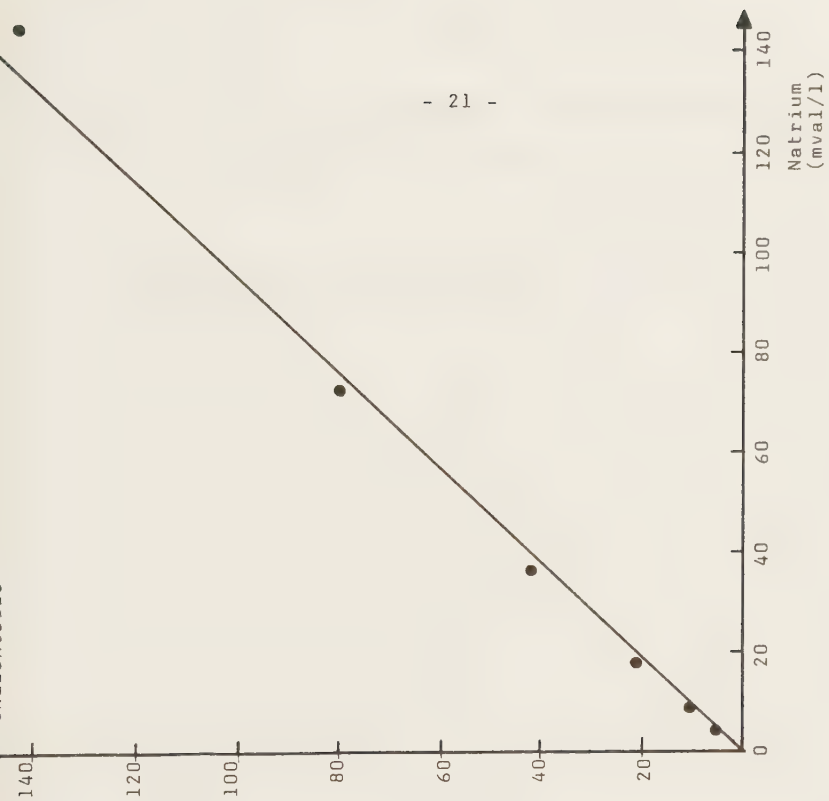
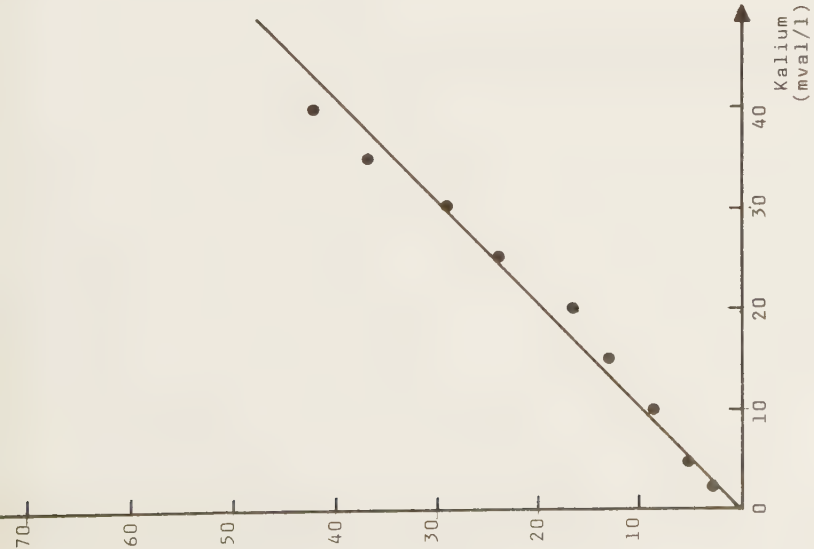
2.4.2.1 Bestimmung von Natrium und Kalium mittels Flammenphotometer

Prinzip: Die zu messende Flüssigkeit wird im Eppendorf-Flammenphotometer mit Acetylen Gasflamme in eine nicht leuchtende Flamme gebracht. Durch Anregungsvorgänge entstehen für Natrium und Kalium charakteristische Lichtfarben, deren Intensität von der jeweiligen Konzentration abhängt und durch optische Filter selektiv bestimmt werden kann. Durch einen lichtelektrischen Wandler des Photometers wird die Lichtenergie der Strahlung in elektrische Energie umgewandelt und auf einer Skala ablesbar. Die Verwendung einer Standardverdünnungsreihe erlaubt die Konzentrationsbestimmung in der zu messenden Lösung.

Es wurden folgende Lösungen für die Bestimmungen benötigt:

1. Eppendorf-Lithium-Stammlösung: Lithium: 500 mval/l
2. Eppendorf-Standard-Stammlösung: Natrium: 143,5 mval/l
Kalium : 3,84 mval/l
Calcium: 5,0 mval/l
Lithium: 2,0 mval/l
Phosphat: 2,9 mval/l
3. Null-Lösung: Lithium-Stammlösung 1:100 mit Wasser verdünnt (5 ml ad 500 ml aqua bidest).
4. Standard-Lösung: Standard-Stammlösung 1:201 mit Null-Lösung verdünnt (0,5 ml Stammlösung + 100 ml Null-Lösung).
5. Proben: Die Meßlösungen der Proben wurden wie die Standard-Lösung 1:201 mit Null-Lösung verdünnt (20 µl Probe + 4 ml Null-Lösung).

Der Meßbereich wurde durch Festlegung der Null-Marke mit Null-Lösung und eines zweiten Meßpunktes mit der Standard-Lösung, im Falle von Natrium bei 143,5 mval/l und von Kalium bei 3,84 mval/l, eingestellt. Es wurden jeweils Eichkurven (Abb. 2) durch Messung einer Verdünnungsreihe der Standard-Lösung, die bekannte Konzentrationen von Na und K enthielt, angefertigt. Da die Eichkurven in dem verwendeten Meßbereich linear anstiegen,



- 21 -

Abb. 2 Eichkurven für Na- und K-Bestimmungen mittels Flammenphotometer.
Die Skalenteile entsprechen der auf der Skala des Photometers vorhandenen Einteilung. Einzelwerte einer repräsentativen Messung.

konnte bei den Messungen der Proben aus den Skalenangaben direkt auf die Elektrolytkonzentration in den Proben geschlossen werden.

2.4.2.2 Bestimmung von Chlorid mit Mikro-Chlor-O-Counter

Prinzip: An zwei Detektionselektroden, die aus einem 1 mm starken 99,9%igen Silberdraht bestehen, herrscht eine Gleichspannung. Durch ein geringes Übermaß an Silberionen fließt ein Strom, der die Titration der Ag-Ionen und das Zählwerk bei 10 μ A ausschaltet. Das Zählwerk registriert die Zeit, welche der Strom braucht, um das in der Probe vorhandene Chlor zu Silberchlorid (AgCl) zu binden. Nach Beendigung der Titration ist die vom Zählwerk angezeigte Impulszahl durch Vergleich mit der bei Titration der Standard-Lösung angegebene Impulszahl ein direktes Maß für die Chloridkonzentration in der Probe.

Es wurden folgende Lösungen angesetzt:

1. Basis-Lösung, bestehend aus: 10%iger Essigsäure
0,1 N Salpetersäure

2. Gelatine-Lösung, enthaltend pro 100 ml Wasser:

600 mg Gelatine

10 mg Thymol

10 mg Thymolblau

3. Standard-Lösung: 2922 mg NaCl ad 500 ml aqua bidest

(Chloridkonzentration 100 mval/l).

Für die Eichung des Gerätes wurden 10 µl der Standard-Lösung in ein Becherglas, das 6 ml Basis-Lösung und 0,5 ml Gelatine-Lösung enthielt, pipettiert und anschließend mit Silberionen titriert. Nach Beendigung der Titration wurde die vom Zählwerk angegebene Anzahl von Impulsen notiert. Danach wurden 10 µl der zu untersuchenden Meßlösung in das Becherglas pipettiert und titriert. Die angegebenen Impulszahlen wurden abgelesen und notiert. Der Chloridgehalt der Meßproben wurde mit folgender Formel berechnet:

$$\frac{\text{Anzahl der Impulse in unbekannter Meßlösung}}{\text{Anzahl der Impulse in bekannter Standard-Lösung}} \times$$

$$\times 100 \text{ mval Cl/l} = \text{mval Cl/l in unbekannter Meßlösung}$$

2.4.2.3 Berechnung der resorbierten Elektrolytmengen

Ziel der Elektrolytbestimmungen war es, die innerhalb von 2 Stunden resorbierten Elektrolytmengen zu ermitteln. Das ins Caecum eingefüllte Volumen Tyrode-Lösung und seine Zusammensetzung (Na: 149,12 mval/l, K: 2,68 mval/l, Cl: 141,87 mval/l) waren bekannt. Durch Multiplikation von Volumen und Konzentration wurden die initialen Elektrolytmengen berechnet. Das Flüssigkeitsvolumen, das nach 2 Stunden Resorption noch im Caecum vorhanden war, wurde im Meßzylinder abgemessen und notiert. Die Elektrolytkonzentrationen dieser Flüssigkeit wurden mittels Flammenphotometer bzw. Mikro-Chlor-O-Counter bestimmt. Aus der Multiplikation von Volumen und Konzentration der Restflüssigkeit erhält man die nach 2 Stunden unresorbierte Elektrolytmengen. Die Differenz zwischen den initialen und finalen Elektrolytmengen pro Zeit ergibt den Nettotransport nach folgender Formel:

$$V_A \times C_A - V_E \times C_E = \mu\text{val}_A - \mu\text{val}_E = \Delta\mu\text{val}/2\text{h}$$

V_A : ml Anfangsvolumen im Caecum vor Resorption

C_A : mval/l Anfangskonzentration der Elektrolyte in der Tyrode-Lösung vor Resorption

V_E : ml Endvolumen im Caecum nach 2 Stunden Resorption

C_E : mval/l Endkonzentration der Elektrolyte in der nicht resorbierten Flüssigkeit nach 2 Stunden Resorption

μval_A : μval Anfangsmenge der Elektrolyte in der Tyrode-Lösung vor Resorption

μval_E : μval Endmenge der Elektrolyte in der Tyrode-Lösung nach Resorption

$\Delta\mu\text{val}/2h$: resorbierte Elektrolytmenge bzw. Nettoelektrolyttransport in 2 Stunden

Die resorbierten Elektrolytmengen wurden auf die Oberfläche des resorbierenden Caecums bezogen und als Elektrolyttransport pro Flächeneinheit ausgedrückt:

$$\frac{\Delta\mu\text{val}}{\text{cm}^2 \times 2 \text{ h}} .$$

2.5 Messung der transmuralen elektrischen Potentialdifferenz

Die elektrische Potentialdifferenz wurde unter der oben genannten Bedingung eines Nettotransports von Wasser und Elektrolyten gemessen. Die Versuchsanordnung war folgende:

Eine in das Caecumlumen eingebundene, mit gesättigter

KCl-Agar-Lösung gefüllte Polyäthylenbrücke diente zur Ableitung des luminalen Potentials, während zur Ableitung des interstitiellen Potentials die enthäutete, in einen Tyrode-Becher eingetauchte Schwanzspitze des Tiers benutzt wurde; in den Tyrode-Becher tauchte ebenfalls eine KCl-Agar-Brücke ein. Beide Brücken standen über gesättigte KCl-Lösung in Kontakt mit Kalomel Elektroden (Typ 4112, Fa. Radiometer Kopenhagen). Diese Elektroden wurden an ein Millivoltmeter (Typ 350/34 Fa. Knick) angeschlossen. Nach 5 Minuten, nach Stabilisierung des Potentials, wurde am Voltmeter alle 5 Minuten über eine Zeitspanne von 2 Stunden die zwischen Darmlumen und Interstitium herrschende elektrische Potentialdifferenz mit einer Streugröße von 0,5 mV abgelesen. Etwaige Asymmetrie-Potentiale vor und nach den Messungen (0 bis 1,0 mV) wurden gemittelt und bei der Auswertung berücksichtigt.

2.6 Bestimmung der spezifischen Aktivität der Na-K- und Mg-stimulierbaren ATPase

2.6.1 Entnahme der Mucosa für ATPase Bestimmung

Nach den Volumenresorptions- und Potentialdifferenzmessungen, wurde das Caecum aus der Bauchhöhle entfernt und

seine Flüssigkeit in einen Meßzylinder entleert. Sofort danach wurde das Caecum entlang der großen Krümmung aufgeschnitten und ausgebreitet. Mit der stumpfen Seite eines in Eis gekühlten Skalpell wurde die Schleimhaut des ausgebreiteten Darmstücks vorsichtig abgeschabt. Die Schleimhaut wurde sofort in ein Pottergefäß gegeben, welches 4 ml eisgekühltes Isolationsmedium (pH 7,45) enthielt.

Zusammensetzung des Isolationsmediums:

250 mM/l Saccharose

10 mM/l Triäthanolamin-HCl

5 mM/l Äthylendiaminacetat

(Alle Substanzen wurden in einen 1000 ml Meßzylinder eingewogen und mit aqua bidest auf 1000 ml aufgefüllt.

Danach wurde mit 1 N NaOH auf pH 7,45 eingestellt.)

Die Schleimhaut wurde anschließend mit 20 Schlägen bei 1500 Umdrehungen pro min homogenisiert (Homogenisator, Braun Melsungen), und das Homogenat in ein Gefäß gegeben. Danach wurden nochmals 4 ml Isolationsmedium in das Pottergefäß pipettiert, mit dem Homogenisator durchmischt und dem Homogenat hinzugefügt. Diese Vorgänge wurden bei einer Temperatur von 0-4°C durchgeführt. Die 8 ml Homogenatlösung wurden sofort eingefroren und später zur ATPase- und Proteinbestimmungen aufgetaut. Die ATPase Bestimmungen erfolgten spätestens eine Woche nach Abschabung der Schleimhaut.

2.6.2 Messung der Aktivität der Na-K-ATPase

Prinzip: Das durch die Na-K-Mg-ATPase und Mg-ATPase der Caecummucosa aus ATP freigesetzte Orthophosphat wird photometrisch bestimmt und als Maß für die ATPase-Aktivität verwendet. Die colorimetrische Methode für die quantitative Analyse von Orthophosphat beruht auf der Bildung schwach gelb gefärbter Phosphormolybdänsäure in saurer Lösung aus Phosphorsäure, und Molybdänsäure und ihrer Reduktion zum tiefblauen Molybdänblau (Methode nach Fiske und Subbarow (22), modifiziert nach Bartlett (3)).

Die Aktivitäten der Na-K-Mg- und Mg-ATPase wurden in 75 mM Tris Puffer, pH 7,6, bestimmt.

Alle Gewebshomogenate wurden vor der ATPase Bestimmung mit Tris Puffer (75 mM/l, pH 7,6) im Verhältnis 1:2 verdünnt.

Es wurden unterschiedliche Inkubationsmedien für die Bestimmung der Na-K-Mg- und Mg-ATPase verwendet, welche eine optimale Aktivierung bzw. vollständige Hemmung der Enzyme erlaubten:

1. Medium I, zusammengesetzt aus: 100 mM Na

6 mM MgSO_4

20 mM K

3 mM Tris ATP

Inkubation der Na-K-Mg-ATPase in Medium I führt zur maximalen Aktivität dieses Enzyms.

2. Medium II, zusammengesetzt aus: 100mM Na

6 mM MgSO_4

20 mM K

3 mM Tris ATP

2 mM Ouabain (g-
Strophantin

Inkubation der Na-K-Mg-ATPase in Medium II führt zur vollständigen Hemmung des Na-K-ATPase-Anteils der Gesamt-ATPase durch das Ouabain. Durch diese Hemmung wird im Medium II die Mg-ATPase-Aktivität gemessen.

Die Aktivität der Na-K-ATPase der abgeschabten Caecumschleimhaut berechnet sich aus der Differenz der im Medium I und im Medium II gemessenen Enzymaktivitäten (Na-K-Mg-ATPase minus Mg-ATPase). Alle ATPase-Werte wurden auf mg Protein der abgeschabten Caecumschleimhaut bezogen (vgl. 2.6.3).

Es wurden folgende Lösungen für die ATPase Bestimmungen angesetzt:

1. 75 mM/l Tris Puffer (Tris-(hydroxymethyl)-amino-methan), pH auf 7,6 mit HCl eingestellt
2. 0,5 M/l Tris (Tris-(hydroxymethyl)-aminomethan), pH nicht eingestellt
3. 0,5 M/l KCl
4. 0,15 M/l MgSO_4
5. 2,5 M/l NaCl
6. 10 mM Ouabain (g-Strophanthin)
7. a) Phosphat-Reagens, zusammengesetzt aus: 840 mg Ammoniumheptamolybdat ad 100 ml 2 N H_2SO_4
b) 20%ige Ascorbinsäure
- Kurz vor Anwendung wurde ein Gemisch aus 6 ml Phosphat-Reagens und 1 ml Ascorbinsäure hergestellt.
8. ATP: 56,21 mg Adenosin-5-triphosphat, kristallines Dinatriumsalz: $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{N}_5\text{O}_{13}\text{P}_3\text{Na}_2 \times 3 \text{H}_2\text{O}$ (MG 605,2)
- Für den Testansatz wurde Tris-ATP angesetzt, bestehend aus: a) 56,21 mg ATP
+ b) 700 μl 75 mM Tris Puffer, pH 7,6
+ c) 300 μl 0,5 M Tris
9. Phosphat-Standard: di-Natriumhydrogenphosphat-2-hydrat (2° Natriumphosphat): $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \times 2 \text{H}_2\text{O}$ (MG 177,99)

- Es wurden 17,70 mg Phosphat-Standard in 10 ml aqua bidest aufgelöst. Damit enthielten 100 ml Lösung 1 μM anorganisches Phosphat.

Durchführung

Das Reaktionsvolumen von 0,5 ml der Inkubationsmedien I und II wurden in Eppendorfgefäße in Triplikaten im Eisbad pipettiert. Die ATPase-Reaktion wurde durch Zugabe von 0,1 ml Schleimhauthomogenat gestartet und 30 Minuten bei 37°C inkubiert. Danach wurden die Reaktionslösungen genau 1,5 Minuten bei 100°C inkubiert und danach die ATPase-Reaktion gestoppt. Anschließend wurden die Proben 2 Minuten bei 1400 Upm zentrifugiert und 20 μl des Überstandes jeder Probe in ein mit 480 μl aqua bidest gefülltes Eppendorfgefäß pipettiert. Es wurden 500 μl des Phosphat-Reagens-Ascorbinsäure-Gemisches pro Gefäß hinzugefügt. Die Proben wurden gemischt und 7 Minuten bei 60°C inkubiert. Nach Abkühlung wurde die Extinktion der Proben am Zeissphotometer bei 830 nm gemessen.

Auswertung

Die ATPase-Aktivitäten wurden in Micromol anorganischem Phosphat, das pro Stunde durch die Gewebs-ATPase freigesetzt wurde, ausgedrückt ($\mu\text{M Pi/h}$), und nach Bestimmung

des Proteingehaltes (vgl. 2.6.3) auf Protein bezogen (= spezifische Enzymaktivität). Die Subtraktion der gemessenen Mg-ATPase Aktivität von der Na-K-Mg-ATPase Aktivität ergab die Enzymaktivität der Na-K-ATPase. Zur Berechnung der mit dem Photometer gemessenen ATPase-Werte wurde folgende Formel verwendet:

$$\frac{\text{Extinktion der Proben} - \text{Extinktion Substrat Leerwert}}{2 \times \text{Extinktion Standard } 50 \mu\text{l PO}_4 - \text{Extinktion Leerwert}} \times 2 \text{ (pro Stunde)} \times 10 \text{ (pro ml)} \times \text{Verdünnungsfaktor} \times \text{Volumenfaktor} = \frac{\mu\text{mol Phosphat}}{h} = \frac{\mu\text{mol Pi}}{h}$$

1. Substrat-Leerwert: Tris Puffer + NaCl + KCl + MgSO₄ + Tris ATP
2. Leerwert: Tris Puffer + NaCl + KCl + MgSO₄
3. Standard 50 $\mu\text{l PO}_4$: Tris Puffer + NaCl + KCl + MgSO₄ + 50 $\mu\text{l Phosphat Standard}$

2.6.3 Proteinbestimmung nach Lowry

Die Lowry-Methode ist eine Methode zur Proteinbestimmung von Gewebsextrakten (70). Die berechneten ATPase-Aktivitäten wurden auf das in der abgeschabten Schleimhaut enthaltene mg Protein bezogen (= spezifische Aktivität).

Prinzip: Durch Trichloressigsäure werden die im Homogenat vorhandenen Proteine ausgefällt. Anschließend wird mit dem Proteinniederschlag die Biuret-Reaktion durchgeführt und danach das Phenol-Reagens von Folin-Ciocalteu (32) hinzugefügt. Dadurch entsteht ein tiefblauer Farbstoff. Die Intensität des entstandenen Farbstoffes ist proportional zu dem im Homogenat vorhandenen Protein. Es spielen sich somit zwei Farbreaktionen gleichzeitig ab, welche die große Empfindlichkeit dieser Methode verursacht:

1. Die Biuret-Reaktion der Peptidbindungen mit Kupfer in alkalischer Lösung und dadurch Bildung eines gefärbten Kupferkomplexes.
2. Die Reduktion der in Folin-Reagens vorhandene Phosphor-Molybdänsäure durch die im Eiweiß vorkommenden Aminosäuren Tyrosin und Tryptophan.

Es wurden folgende Reagentien angesetzt:

1. 10%ige Trichloressigsäure (TCA)
2. Standard Serumalbumin vom Rind (Behring): Zur Herstellung der Stammlösung wurden 10 mg Standard-Rinderalbumin in 10 ml aqua bidest gelöst. Daraus ergab sich eine Konzentration von 1 mg/ml.
3. 1 N NaOH

4. Lowry-Reagens, bestehend aus: 25 ml 2%ige Na_2CO_3 -Lösung
0,5 ml 2%iges Na-K-Tartrat
0,5 ml 1%ige CuSO_4 -Lösung
5. Folin-Ciocalteu-Phenol-Reagens: Das Folin-Reagens
wurde in einem Verhältnis 1:2 mit aqua bidest verdünnt.

Eichkurve

Für die Eichkurve wurde aus der Stammlösung (Konzentration 1 mg/ml) eine Verdünnungsreihe von 10 µg bis 100 µg Protein hergestellt. Hierzu wurden in Triplikaten in Eppendorfgefäße folgende Mengen der Stammlösung pipettiert:

10 µl - 20 - 30 - 40 - 50 - 70 - 100 µl

Als Leerwert wurde die Extinktion einer Kontrolllösung (Trichloressigsäure + Lowry-Reagens + Phenol-Folin-Lösung), die kein Protein enthielt, verwendet.

Durchführung

Zur Proteinbestimmung der Gewebeproben wurden 20 µl von jedem Homogenat in Triplikaten in Eppendorfgefäße pipettiert. Danach wurden zu jedem Eppendorfgefäß 100 µl 10%ige TCA hinzugefügt, gut gemischt und 30 Minuten lang ins Eisbad gestellt. Anschließend wurden alle Proben bei 2000 Upm 5 Minuten zentrifugiert. Der Überstand wurde abgegossen, so daß im Gefäß das ausgefällte Protein als

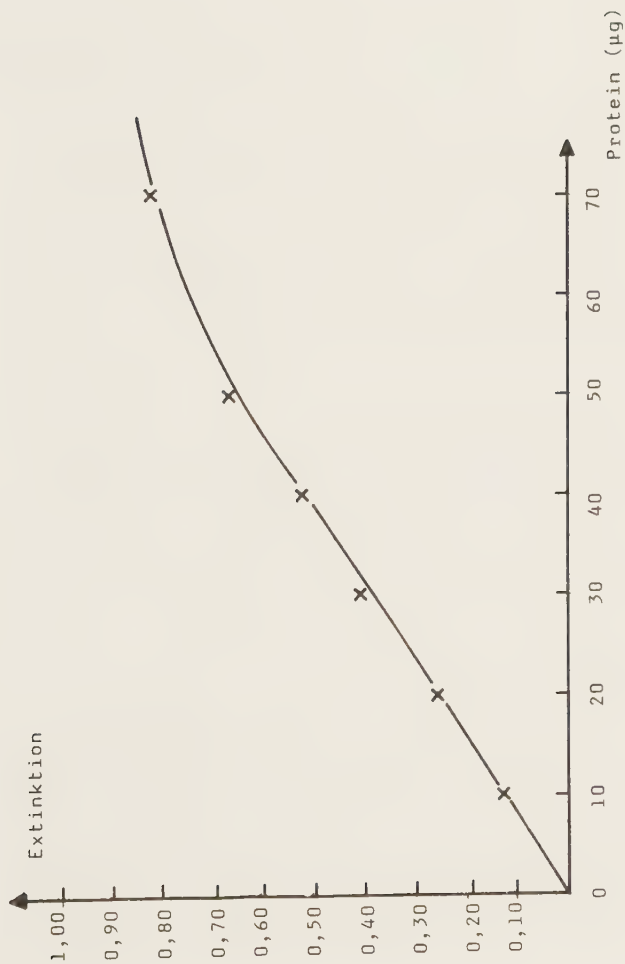


Abb. 3 Eichkurve für die Proteinbestimmung nach Lowry. Einzelwerte einer repräsentativen Messung.

Bodensatz zurückblieb. Dann wurde in jedes Gefäß 100 μ l NaOH pipettiert, 2 Minuten geschüttelt und 10 Minuten bei 37°C im Wasserbad inkubiert. Je Probe wurden dann 1000 μ l Lowry-Reagens hinzugefügt, gemischt und 10 Minuten bei Zimmertemperatur stehengelassen. Nach Zugabe von 100 μ l Folin-Reagens wurden die Proben sofort gut gemischt, 30 Minuten bei 37°C inkubiert und danach im Eisbad kurz abgekühlt. Die Extinktion der Proben wurden am Zeiss-Photometer bei 750 nm gemessen.

Auswertung

Die Mittelwerte der Extinktionen der Verdünnungsreihe und der Gewebeproben wurden gebildet. Von diesen Mittelwerten wurde die Extinktion des Leerwertes abgezogen. Die so erhaltenen Werte der Verdünnungsreihe wurden gegen die jeweils darin enthaltene μ g Proteinmenge aufgetragen. Die Eichkurve zeigt Abb. 3.

Von der Eichkurve wurden die in den Gewebshomogenaten vorhandenen Proteinmengen abgelesen. Es wurde darauf geachtet, daß alle Meßwerte von Protein im linearen Bereich der Eichkurve lagen (bis 50 μ g). Die Multiplikation der abgelesenen Proteinmengen mit dem Volumenfaktor 400 ergab die Proteinmenge im Gesamthomogenat.

2.7 Massenparameter

2.7.1 Messung der Makrooberfläche

Nach Entleerung der Restflüssigkeit wurde das Caecum entlang der großen Krümmung aufgeschnitten und auf ein Stück Filterpapier flach und spannungslos ausgebreitet. Sein Umriß wurde mit Bleistift auf das Filterpapier übertragen. Dieser Umriß wurde nach Umkopierung auf sauberes, trockenes DIN-A 4-Papier, von dem Gewicht und Fläche bekannt waren, ausgeschnitten. Die ausgeschnittene Caecumfläche wurde auf der Analysenwaage gewogen. Dieses Gewicht wurde mit dem Gewicht des DIN-A 4-Papiers verglichen und die Caecumfläche mittels Dreisatz berechnet.

2.7.2 Messung des Trocken- und Feuchtgewichts

Nach Kopierung der Caecumkonturen auf Filterpapier wurden alle sichtbaren Netz- und Fettanteile entfernt. Danach wurde das Caecum in einem Fläschchen auf der Analysenwaage gewogen und davon das Leergewicht der Flasche abgezogen. Damit erhielt man das Caecumfeuchtgewicht in mg. Das Fläschchen wurde 24 Stunden in einem Wärmeschrank bei 120°C getrocknet. Voruntersuchungen haben

ergeben, daß nach 24 Stunden bei 120°C kein Gewichtsverlust mehr auftritt. Nach Abkühlung wurde das Fläschchen nochmals gewogen und von diesem Gewicht das Flaschenleergewicht abgezogen, um das Caecumtrockengewicht in mg zu erhalten. Durch Vergleich der Gewichte vor und nach Trocknung wurde der Wasseranteil am Gewicht bestimmt und in % Wassergehalt angegeben.

Die Bestimmung des Caecumfeucht- und -trockengewichtes erfolgte an transsezierten und dünndarmresezierten Tieren, die in einer Parallelarbeit zur Messung der Transportvorgänge im Colon verwendet wurden (21). Diese Tiere hatten das gleiche Alter und Gewicht und wurden dem gleichen methodischen Vorgehen unterworfen.

2.8 Statistische Auswertung

Alle Werte sind als arithmetische Mittelwerte $\pm$ Standardfehler der Mittelwerte (SEM) angegeben, mit n = Anzahl der Messungen. Die statistische Signifikanz der Differenz der Mittelwerte einzelner Versuchsgruppen

wurde mit Hilfe des ungepaarten t-Tests nach Student ermittelt, wobei $p < 0,05$ als statistisch einfach und $p < 0,01$ als statistisch hoch signifikant galt.

3. Ergebnisse

3.1 Vorversuche

Die Vorversuche dienten zur Festlegung derjenigen Resektionslänge, die eine größtmögliche Änderung der Caecum-morphologie und -funktion verursachte und noch von den Ratten toleriert wurde. Als Toleranzparameter wurden verwendet: Überlebensrate, postoperativer Gewichtsabfall und Konsistenz der Fäzes. In den Vorversuchen wurden Resektionen zwischen 50 und 80% der Gesamtdünndarmlänge durchgeführt. Es zeigte sich, daß sich die Ratten bei Resektionen unter 50% rasch und gut erholten, aber das Caecum innerhalb von 4 Wochen wenig an Größe zunahm. Bei Resektionen über 70% kam es zum ausgeprägten Caecumwachstum, aber die Ratten nahmen massiv an Gewicht ab, litten erheblich an Durchfall und überlebten nur zum geringeren Teil. Nach dem makroskopischen Aspekt schienen sehr

häufig Blutungen aus Magenerosionen die Todesursache zu sein.

Aufgrund dieser Beobachtungen wurde bei den endgültigen Versuchen eine Resektionslänge von ca. 60% der gesamten Dünndarmlänge festgelegt, entsprechend 35-40 cm.

3.2 Beobachtungen am Gesamttier

3.2.1 Überlebensrate

Nach einfacher Transsektion des Ileums (Kontrollgruppe) betrug die Überlebensrate 82,4%, nach Jejunum-Ileum-Resektion 65,4% (Tab. 1).

Alle 3 von 17 transsezierten Ratten starben innerhalb von 24 Stunden nach der Operation an Platzbauch infolge durchgebissener Nähte. Todesursachen bei 9 von 26 resezierten Ratten waren: Blutungen (3 Tiere), die nach makroskopischer Inspektion entweder im Magen - kenntlich an erosiven Epitheldefekten und Füllung des Magens bzw. gesamten Darms mit Blutresten bzw. Teerstuhl -, oder an der Anastomosenstelle - kenntlich an Teerstuhl in den distalen Darmabschnitten -, ihren Ausgang nahmen. Andere Todesursachen waren mechanischer Ileus (3 Tiere) infolge Darmstenose an der Nahtstelle, Platzbauch (2 Tiere) und

Tab. 1 Letalität und Überlebensrate der schein-
resezierten und Jejunum-Ileum-resezierten
Ratten

	Zahl der operier- ten Ratten	Zahl der über- lebenden Ratten	Zahl der gestor- benen Ratten	% Überlebende
Scheinresezierte Ratten	17	14	3	82,4
Jejunum-Ileum- resezierte Ratten	26	17	9	65,4

Peritonitis unklarer Genese (1 Tier). Die meisten Todesfälle ereigneten sich innerhalb der ersten 8 Tage postoperativ.

3.2.2 Gewichtsverlauf und Stuhlverhalten

Abb. 4 zeigt das postoperative Gewichtsverhalten der transsezierten und dünndarmresezierten Ratten. Die resezierten Tiere wogen unmittelbar nach der Operation etwas weniger ($224,4 \pm 17,4\text{g}$) als die scheinresezierten Ratten ($231,0 \pm 22,9\text{g}$), da das resezierte Darmstück (ca. 5-6g) fehlte. Die transsezierten Kontrolltiere verloren bis zum 4. postoperativen Tag an Gewicht (ca. 4g/die), nahmen dann aber schnell und linear wieder zu (ca. 3,5g/die) und überschritten nach 4 Wochen ihr Ausgangsgewicht im Mittel um 34 g (= 14,7% Gewichtszunahme). 7% dieser Ratten litten zwischen dem 1. bis 8. postoperativen Tag an Durchfall, danach war die Stuhlkonsistenz normal.

Die dünndarmresezierten Ratten verloren bis zum 8. postoperativen Tag an Gewicht (anfangs ca. 8g/die, später ca. 2g/die) und nahmen danach sehr langsam, aber stetig an Gewicht zu (ca. 2g/die). 4 Wochen nach der Operation lag ihr Körpergewicht noch etwa 2% unter den Ausgangswert. Somit wogen die resezierten Ratten um ca. 77g und damit

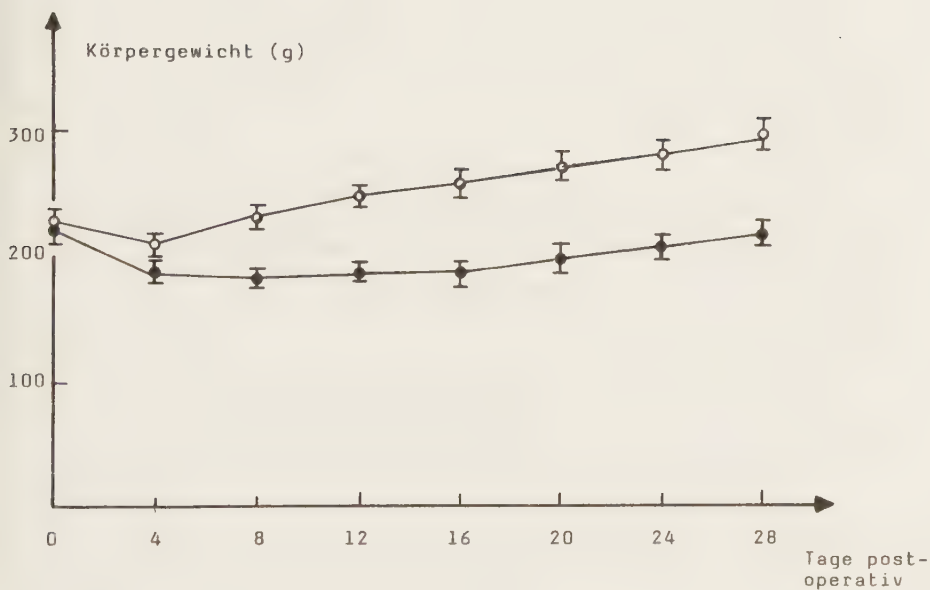


Abb. 4 Postoperatives Gewichtsverhalten. Mittelwerte $\pm$ SEM für 17 dünndarmresezierte (●) und 14 transsezierte (○) Tiere.

statistisch hoch signifikant ($p < 0,01$) weniger als die transsezierten Ratten nach 4 Wochen. Unmittelbar postoperativ bekamen 65% der Ratten Durchfall. Diese Prozentzahl nahm im Laufe der 4 Wochen kontinuierlich ab, bis schließlich nach dem 22. Tag p.o. alle Tiere normalen Stuhlgang hatten.

Zusammenfassend ist zu sagen:

1. Die dünndarmresezierten Ratten verloren in der frühpostoperativen Periode mehr und länger an Gewicht als die Kontrolltiere.
2. Das Körpergewicht der Kontrolltiere lag nach 4 Wochen im Mittel 14,7% über dem Ausgangswert, die resezierten Ratten hingegen erreichten innerhalb der 4 Wochen ihr präoperatives Gewicht nicht mehr ganz.
3. 65% der resezierten und 7% der transsezierten Ratten litten unmittelbar postoperativ an Durchfall. Nach 10 Tagen waren alle Kontrolltiere, nach 22 Tagen alle resezierten Tiere durchfallsfrei.

3.2.3 Postoperative Futteraufnahme und Trinkmenge

Die Trinkmenge (Abb. 5) der Kontrolltiere lag in der ersten postoperativen Woche bei maximal 30 ml/die und

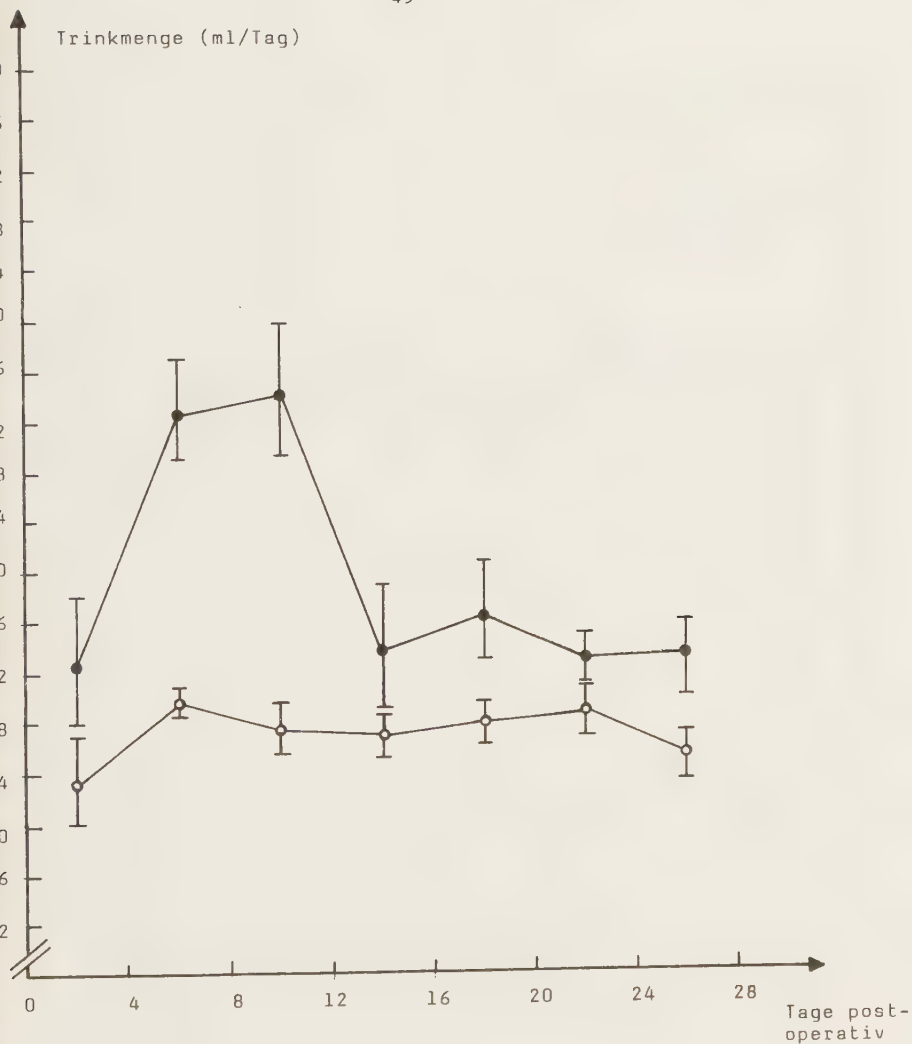


Abb. 5 Trinkmenge der Ratten postoperativ. Mittelwerte $\pm$ SEM für 17 dünn darmresezierte (●) und 13 transsezierte (○) Ratten.

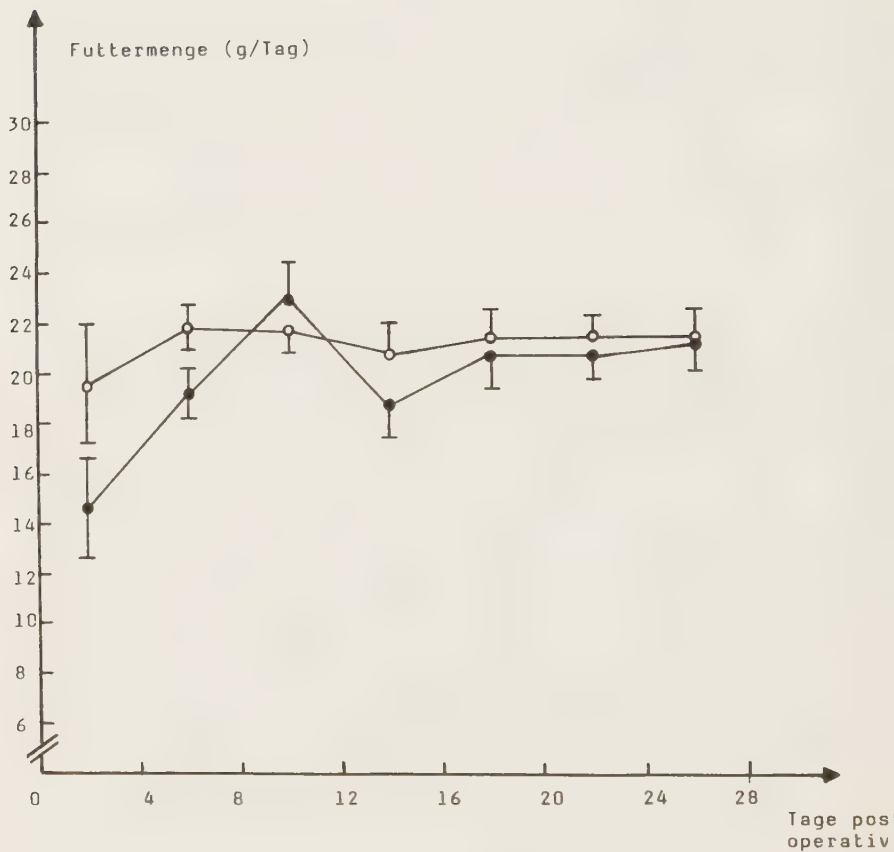


Abb. 6 Futtermenge der Ratten postoperativ. Mittelwerte $\pm$ SEM für 17 dünndarmresezierte (●) und 13 transsezierte (○) Tiere.

nach 4 Wochen im Mittel bei 25 ml/die. Die Trinkmenge der resezierten Ratten erreichte nach 10 Tagen ein Maximum von 54 ml/die und nahm danach bis auf 33 ml/die nach 28 Tagen ab. Während der 4 Wochen waren die Unterschiede in den Trinkmengen, vor allem in den ersten 2 Wochen postoperativ, statistisch signifikant ($p < 0,05$).

Die Futteraufnahme (Abb. 6) der Kontrolltiere betrug postoperativ, abgesehen von der frühpostoperativen Periode, konstant 21 g/die. Die Futteraufnahme der resezierten Ratten lag vor dem 10. postoperativen Tag niedriger, danach auf gleicher Höhe. Bezogen auf das Körpergewicht, war die Futteraufnahme 4 Wochen nach Resektion im Mittel 0,10 g/g Körpergewicht, und damit größer als nach Transsektion (0,07 g/g Körpergewicht).

Zusammenfassend ist zu sagen:

1. Die Trinkmenge der dünndarmresezierten Ratten war im Vergleich zu den transsezierten Tieren, vor allem in der frühpostoperativen Periode, signifikant erhöht.
2. Die resezierten Ratten nahmen unmittelbar postoperativ weniger Nahrung zu sich als die transsezierten Ratten. Nach 4 Wochen war die Futteraufnahme pro Tier in beiden Gruppen gleich, pro g Körpergewicht bei den resezierten Tieren erhöht.

3.3 Makroskopische Beobachtungen am Caecum

Nach Eröffnung des Abdomens der dünndarmresezierten Ratten und Herauspräparieren des Caecums 4 Wochen postoperativ fiel makroskopisch eine starke Vergrößerung des Organs auf. Das benachbarte terminale Ileum erschien ebenfalls stark vergrößert, das Colon ascendens war unauffällig. Die Anastomosenstelle war etwas verdickt, aber durchgängig und reizfrei.

Beim Eröffnen des Caecums der resezierten Ratten entleerten sich große Mengen breiigen und übelriechenden Inhalts. Die Caecumwand erschien verdickt. Die scheinresezierten Tiere dagegen zeigten keine Caecumvergrößerung oder -verdickung, der Caecuminhalt war von festerer Konsistenz.

3.4 Massenparameter (Tab. 2)

Oberfläche, Feucht- und Trockengewicht dienten als Parameter für die Massenzunahme des Caecums. Ihre Messung bestätigte die makroskopisch beobachtete Vergrößerung des Caecums nach Dünndarmresektion.

Tab. 2 Massenparameter des Caecums nach
Dünndarmresektion im Vergleich zur
Scheinresektion 4 Wochen postopera-
tiv (Mittelwerte $\pm$ SEM, n = Anzahl
der Tiere).

	Scheinresektion	Jejunum-Ileum- Resektion
Caecumfläche (cm ²)	25,8 $\pm$ 0,8	33,6 $\pm$ 1,0**
Feuchtgewicht (mg)	1225,1 $\pm$ 69,5	1976,7 $\pm$ 56,6**
Trockengewicht (mg)	250,8 $\pm$ 11,1	364,3 $\pm$ 10,4**
Wassergehalt (%)	79,2 $\pm$ 0,8	81,5 $\pm$ 0,4**
n	12 - 14	16 - 17

**p<0,01

3.4.1 Makrooberfläche

Die Caecumoberfläche 4 Wochen postoperativ betrug bei den scheinresezierten Ratten $25,8 \pm 0,8 \text{ cm}^2$ und bei den resezierten Ratten $33,6 \pm 1,0 \text{ cm}^2$. Die Differenz ist statistisch hoch signifikant ($p < 0,01$).

3.4.2 Feucht- und Trockengewicht und Wassergehalt

Bei den Kontrolltieren betrugen das Feuchtgewicht des Caecums $1225,1 \pm 69,5 \text{ mg}$, das Trockengewicht $250,8 \pm 11,1 \text{ mg}$ und der Wassergehalt $79,2 \pm 0,8\%$. Das Caecum der resezierten Tiere hatte ein Feuchtgewicht von $1976,7 \pm 56,6 \text{ mg}$, ein Trockengewicht von $364,3 \pm 10,4 \text{ mg}$ und einen Wassergehalt von $81,5 \pm 0,4\%$. Demnach nahmen Feuchtgewicht, Trockengewicht und der prozentuale Wassergehalt des Caecums nach Resektion hoch signifikant zu ($p < 0,01$).

Zusammenfassend ist über die Massenparameter zu sagen:

1. Nach Dünndarmresektion vergrößert sich die Makrooberfläche des Caecums gegenüber den Kontrolltieren.
2. Ebenso steigen Trockengewicht, Feuchtgewicht und Wassergehalt des Caecums nach Resektion an.

3.5 Resorptionsraten

Tab. 3 zeigt die resorbierten Mengen an Flüssigkeit, Natrium und Chlorid sowie die sezernierten Mengen an Kalium. Bezogen auf das gesamte Organ (ml/2h bzw. μ val/2h) nahmen die resorbierten Mengen nach Dünndarmresektion im Vergleich zur Transsektion zu. Werden die Resorptionsraten jedoch auf cm^2 Makrooberfläche bezogen, ergaben sich zwischen beiden Gruppen keine statistisch signifikanten Unterschiede mehr. Auch bei Bezug auf Feucht- und Trockengewicht ist die Resorption bei dünndarmresezierten im Vergleich zu transsezierten Tieren unverändert (Daten nicht aufgeführt).

Zusammenfassend ist zu sagen:

Vier Wochen nach Resektion war der Volumen- und Elektrolyttransport im Vergleich zu den transsezierten Tieren pro Caecum erhöht. Da die transportierende Mucosaoberfläche jedoch vergrößert war, ergaben sich nach Bezug auf cm^2 Oberfläche keine Unterschiede zwischen beiden Tiergruppen.

3.6 Transmurale elektrische Potentialdifferenz

Abb. 7 zeigt die kontinuierlich über 2 Stunden gemessene

Tab. 3 Flüssigkeits- und Elektrolytresorption
des Caecums 4 Wochen nach Scheinresek-
tion bzw. Dünndarmresektion. (Mittel-
werte $\pm$ SEM, n = Anzahl der Tiere).

	Scheinresek- tion	Jejunum-Ileum- Resektion
<u>Flüssigkeitsresorp- tion</u>		
ml/2h	0,75 $\pm$ 0,1	1,0 $\pm$ 0,2
μ l/cm ² x 2h	29,2 $\pm$ 5,8	29,9 $\pm$ 7,6
<u>Nettoresorption bzw. -sekretion</u>		
mval/2h: Na	201,1 $\pm$ 26,1	281,6 $\pm$ 46,6
K	-40,9 $\pm$ 3,9	-55,3 $\pm$ 4,8*
Cl	514,1 $\pm$ 35,5	732,6 $\pm$ 28,6**
μ val/cm ² x 2h: Na	8,0 $\pm$ 1,1	8,7 $\pm$ 1,7
K	-1,6 $\pm$ 0,2	-1,6 $\pm$ 0,1
Cl	20,2 $\pm$ 1,6	21,9 $\pm$ 1,4
n	11	15

- = Sekretion

+ = Resorption

*p<0,05

**p<0,01

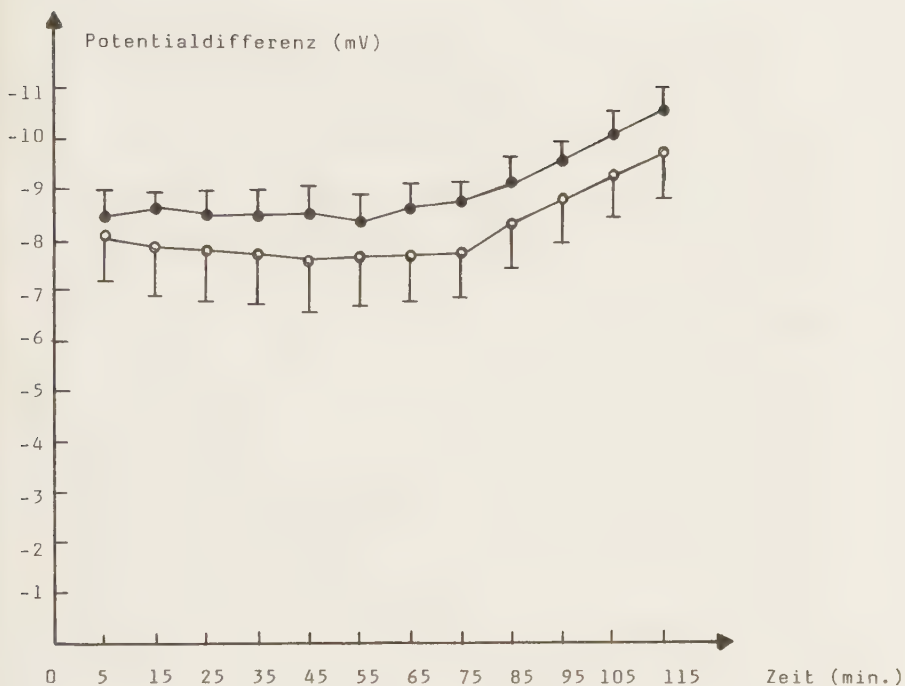


Abb. 7 Transmurale elektrische Potentialdifferenz für 17 dünn darmresezierte (●) und 13 transezierte (○) Ratten. Negatives Vorzeichen = Darmlumen negativ zum Interstitium.

Potentialdifferenz zwischen Caecumlumen und Interstitium. Die Potentialdifferenz der Kontrolltiere betrug anfangs $-8,1 \pm 0,9$ mV und stieg nach 120 Minuten auf $-9,9 \pm 0,9$ mV an. Nach Dünndarmresektion betrug die Potentialdifferenz anfangs $-8,5 \pm 0,5$ mV und stieg auf $-11,1 \pm 0,5$ mV nach 120 Minuten an. Es ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Potentialdifferenzen der beiden Rattengruppen.

3.7 Na-K-ATPase Aktivität

In Tab. 4 ist die spezifische Aktivität der Na-K-Mg-, Na-K- und Mg-ATPase der abgeschabten Caecummucoasa aufgeführt. Als Aktivitätseinheit diente das pro Stunde und pro mg Schleimhautprotein von der ATPase freigesetzte μmol anorganische Phosphat ($\mu\text{mol Pi/h} \times \text{mg Protein}$). Die Proteinmenge der abgeschabten Caecumschleimhaut war in beiden Tiergruppen im Mittel gleich ($12,5 \pm 0,9$ mg). Die Na-K-Mg-ATPase zeigte eine geringfügige, aber statistisch nicht signifikante Steigerung ihrer spezifischen Aktivität nach Resektion. Die spezifische Aktivität der Na-K-ATPase in der Caecumschleimhaut nahm nach Dünndarmresektion leicht, aber nicht statistisch signifikant ab.

Tab. 4 Spezifische Aktivität der Na-K-Mg-, Na-K- und Mg-ATPasen im Gesamthomogenat der abgeschabten Caecumschleimhaut bei scheinaresezierten und dünndarmresezierten Ratten. (Mittelwerte $\pm$ SEM, n = Anzahl der Tiere).

	Scheinresektion	Jejunum-Ileum-Resektion
Na-K-Mg-ATPase ($\mu\text{mol Pi/mg} \times \text{h}$)	$10,9 \pm 0,7$	$11,6 \pm 0,6$
Na-K-ATPase ($\mu\text{mol Pi/mg} \times \text{h}$)	$2,9 \pm 0,5$	$2,6 \pm 0,3$
Mg-ATPase ($\mu\text{mol Pi/mg} \times \text{h}$)	$8,1 \pm 0,5$	$9,0 \pm 0,4$
Anteil der Na-K-ATPase an der Gesamt-ATPase (%)	$25,1 \pm 3,7$	$21,8 \pm 1,5$
n	12	16

Zusammenfassend ist zu sagen:

1. Die transmuralen elektrischen Potentialdifferenzen nach Dünndarmresektion und Transsektion waren statistisch nicht unterschiedlich.
2. Ebenso ließ sich nach Resektion keine statistisch signifikante Änderung der Na-K-Mg-, Na-K- oder Mg-ATPase Aktivität pro mg Schleimhautprotein nachweisen.

4. Diskussion

4.1 Zur Methodik

Eine wichtige Überlegung vor Beginn dieser Arbeit betraf die Ausdehnung der vorzunehmenden Dünndarmresektion, die einerseits eine größtmögliche Änderung der Caecummorphologie und -funktion garantieren sollte, andererseits noch von den Ratten toleriert wurde. Über den Effekt von Resektionen unterschiedlicher Ausdehnung auf die Morphologie und Funktion der Dünndarmschleimhaut liegen mehrere Untersuchungen vor. Übereinstimmend wurde gefunden, daß die Intensität der hyperplastischen Antwort, der Länge des resezierten Darmstücks proportional ist (32,53,89). Vergleiche zwischen proximalen und distalen Dünndarmresektionen ergaben, daß die Adaptation nach proximaler Resektion ausgeprägter war und früher einsetzte als nach distaler Resektion (5,13,59). Als Erklärung wurde ein vermehrtes Angebot von Nahrungsstoffen an den distalen Restdarm, nach Ausfall von proximaler Resorptionsfläche gegeben. Aufgrund dieser Ergebnisse, und nach Auswertung unserer operativen Vorversuche, wurde für unsere Untersuchung eine ca. 60%ige Jejunum-Ileum-Resektion durchgeführt. Die begrenzte Letalitätsrate und der postoperative Gewichts-

verlauf lassen erkennen, daß diese Resektionslänge von den Tieren noch gut toleriert wurde.

Ein weiteres Problem war die Wahl des Zeitpunktes nach der Operation, zu welchem die hyperplastische Antwort und eine eventuelle Funktionsänderung des Caecums möglichst voll ausgebildet sein sollten. Morphometrische Untersuchungen haben gezeigt, daß die Ileumschleimhaut schon 48 Stunden nach Jejunektomie eine intensive Hyperplasie zeigt (33,60). Die erhöhte DNS-Synthese in den Krypten, die Vermehrung der Zellzahl pro Krypte und Zotte und die Dickenzunahme der Darmwand erreichten ihren Höhepunkt 7-12 Tage nach der Resektion (33).

Am Caecum der Ratte war nach Fütterung des Polymers Polyäthylenglycol (PÄG) die Zunahme von Gewicht und Oberfläche und dazu proportional der Protein- und DNS-Menge der Schleimhaut in der ersten Woche am ausgeprägtesten, eine weitere geringere lineare Zunahme erfolgte über einen Zeitraum von acht Wochen (45). Bereits 2 Tage nach Beginn der PÄG-Fütterung war eine signifikante Steigerung der Nettonatrium- und Wasserresorption pro Zelle und parallel dazu eine signifikante Zunahme der spezifischen Aktivität der Na-K-ATPase zu verzeichnen. Nach 1-2 Wochen hatten die Resorptionsraten pro Zelle und die spezifische Akti-

vität der Na-K-ATPase ihr Maximum erreicht (46,47,67,68).

Die morphologische und funktionelle Adaptation des Caecums nach PÄG-Fütterung bzw. des Dünndarms nach partieller Resektion ist somit bereits nach 1-2 Wochen weitgehend abgeschlossen. Da unsere Ratten nach Dünndarmresektion bis zum 8. postoperativen Tag Gewicht verloren, und erst nach dem 22. Tag alle Tiere durchfallsfrei waren, wurden die morphologischen und funktionellen Messungen 4 Wochen nach der Operation durchgeführt.

4.2 Zu den Ergebnissen

4.2.1 Klinische Beobachtungen am Gesamttier (Gewichtsverhalten, Futter- und Trinkmengen)

Postoperativ verloren beide Tiergruppen zunächst an Gewicht, wobei die transsezierten Ratten weniger abnahmen, dann bald wieder zunahmen und schließlich nach 4 Wochen ihr postoperatives Ausgangsgewicht um ca. 15% übertrafen. Auch die resezierten Ratten nahmen im Verlauf an Gewicht zu, hatten aber nach 4 Wochen ihr postoperatives Ausgangsgewicht noch nicht wieder erreicht.

Die unmittelbar postoperativ beobachtete stärkere Gewichtsabnahme der resezierten Ratten korreliert mit einer geringeren Futteraufnahme während dieses Zeitraums. Später war die Futteraufnahme pro g Körpergewicht nach Dünndarmresektion größer als nach Transsektion. Diese erhöhte Futteraufnahme könnte einem postoperativ gesteigerten Kalorienbedarf entsprechen, aber auch zum Ausgleich einer Malabsorption im resezierten Dünndarm erforderlich sein. In der Literatur wird eine erhöhte Nahrungsaufnahme bzw. Energiezufuhr sogar bis zur 9. postoperativen Woche beschrieben (91).

Die Flüssigkeitsaufnahme der dünn darmresezierten Ratten war signifikant größer als die der Kontrolltiere. Die vermehrte Trinkmenge diente offenbar zur Kompensation der resektionsbedingten Durchfälle. Nur durch vermehrtes Trinken konnte sich das Tier vor der Dehydratation schützen. Auch beim Menschen treten nach 50%iger Resektion des Dünndarms in der postoperativen Frühphase Durchfälle bis zu 10 Liter/Tag und damit erhebliche Wasser- und Elektrolytverluste auf (37). Durch Wegfall großer Resorptionsflächen wird die Transportkapazität des restlichen Dünndarms überfordert und das Colon einer Kombination diarrhoefördernder Faktoren (erhöhtes Angebot an Volumen,

osmotisch wirksamer Partikel, Gallensäuren, Fettsäuren) ausgesetzt.

Neben der geringeren resorbierenden Schleimhautoberfläche des Dünndarms spielt speziell der vermehrte Anfall von Gallensäuren im Dickdarm in der Pathogenese der postoperativen Diarrhoe eine entscheidende Rolle. Der nach Ileumresektion auftretende Verlust aktiver Transportstellen für Gallensäuren führt zur Konzentrationssteigerung von Gallensäuren und ihrer bakteriellen Abbauprodukte im Lumen des Colons (35,80). Gallensäuren hemmen die Flüssigkeitsresorption und induzieren unter Umständen sogar eine Nettosekretion in das Darmlumen (2,25,26,36,51). Sie können darüber hinaus zu morphologischen Schäden und zu einer erhöhten Permeabilität der Colonschleimhaut führen (2,26,51).

Dennoch tritt der Durchfall nach Dünndarmresektion bei Ratten nur vorübergehend auf. Dies ließ schon früher vermuten, daß sich der Restdarm an den vermehrten Anfall von Flüssigkeit und Gallensäuren adaptiert. Zahlreiche Tierexperimente haben gezeigt, daß der verbliebene Dünndarm auf das erhöhte Angebot von Nährstoffen, Elektrolyten und Flüssigkeit mit einer Zunahme der Zellmasse - gekennzeichnet durch eine Längenzunahme der Zotten und Krypten,

durch Lumenerweiterung und Verdickung der Muskelschicht - reagiert, und somit die resorbierende Oberfläche kompensatorisch vergrößert (53,74,86). Der Nettoeffekt dieser Oberflächenvergrößerung ist eine Resorptionssteigerung pro cm Darmlänge, die dem exzessiven Elektrolyt- und Wasserverlust entgegen wirkt. Perry (62) konnte nachweisen, daß Dünndarm und auch Caecum nach Dünndarmteilresektion ihre Gallensäurenresorption durch die Massenzunahme steigern und somit den durchfallfördernden Effekt unvollständig resorbierter Gallensäuren reduzieren. Als Folge dieser Adaptation bessert sich allmählich die Resorption von Elektrolyten und Wasser, wodurch eine Abnahme der Durchfälle und Stabilisierung des Körpergewichtes erfolgt.

4.2.2 Massenzunahme des Caecums

Bereits makroskopisch fiel 4 Wochen nach Dünndarmresektion eine deutliche Vergrößerung des Caecums auf. Dem makroskopischen Eindruck entsprach eine signifikante Zunahme des Feucht- und Trockengewichts, wie auch der am ausgebreiteten Organ gemessene Makrooberfläche. Diese Befunde stimmen mit früheren Berichten von Scarpello et al. (66) und Perry (62) überein. Ob die Massenzunahme

durch eine Vermehrung und/oder Vergrößerung der Einzelzellen erfolgte, kann durch unsere Messungen nicht entschieden werden.

Jedoch haben sich zahlreiche Autoren bereits früher detailliert mit der Zunahme der Zellmasse nach Dünndarmresektion befaßt. Dabei wurde eine Zunahme der Proliferationsrate in den Krypten unmittelbar postoperativ gemessen, mit entsprechend gesteigerter mitotischer Aktivität (31,53,60,88). Da Protein-, DNS- und RNS-Mengen proportional zueinander zunahmen, blieb der Protein/DNS-Quotient zu allen Zeiten des Wachstums konstant (89). Dieser Befund beweist, daß die Massenzunahme postoperativ durch eine Vermehrung (Hyperplasie) und nicht durch eine Vergrößerung (Hypertrophie) der Zellen hervorgerufen wird. Diesen Ergebnissen am Dünndarm nach Resektion entsprachen analoge Befunde am Caecum, wo ein diätetisch erzeugtes Wachstum der Schleimhaut ebenfalls durch zelluläre Hyperplasie bedingt war (45).

Nicht nur nach Resektion, sondern auch unter verschiedenen diätetischen Maßnahmen (Antibiotika, PÄG) und bei Aufzucht der Ratte unter keimfreien Bedingungen vergrößert sich das Caecum (28,29,38,46,77). Unter diesen Bedingungen fallen vermehrt schlecht resorbierbare Partikel

im Lumen des Caecums an, die als Stimulus für das Wachstum des Organs in Betracht gezogen wurden.

Wie an dem dünnbreiigen Caecuminhalt nach Dünndarmresektion zu erkennen war, kam es hier ebenfalls zu einer Akkumulation von im Dünndarm nicht resorbierter Flüssigkeit und wahrscheinlich anderen Substanzen. Welcher dieser Stoffe die Zellproliferation anregt, ist nicht bekannt.

4.2.3 Beziehung zwischen Mucosahyperplasie und Transportfunktion

Während wir nach Jejunum-Ileum-Resektion eine hoch signifikante Zunahme der Massenparameter im Caecum gegenüber den Kontrolltieren beobachteten, blieb eine Steigerung der Transportfunktion pro Zelle aus. Die Nettoresorptionsraten der Elektrolyte Natrium, Kalium und Chlorid pro Einheit Caecumoberfläche zeigten nach Resektion keine statistisch signifikante Änderung, wenn der Darminhalt entleert und durch eine Elektrolytlösung ersetzt wurde.

Ähnliche Beobachtungen machten Scarpello et al. (66), die keine statistisch signifikante Zunahme der Wasser- und Natriumresorption pro Einheit Colonmasse nach Ileum-

resektion fanden. Auch Perry (62) sah nach Ileumresektion eine Steigerung der Natrium-, Wasser- und Gallensäuren-resorption im Jejunum und Caecum lediglich entsprechend der Massenzunahme. Nach partieller Dünndarmresektion wird also die Resorptionsleistung im Restdarm ausschließlich durch die Massenzunahme gesteigert.

Nicht nur die Elektrolytresorptionsraten, sondern auch die Na-K-Mg-, Na-K- und Mg-ATPase der Caecumschleimhaut zeigte keine Zunahme ihrer spezifischen Aktivität 4 Wochen nach Dünndarmresektion. Ebenfalls fand sich kein signifikanter Unterschied der transmuralen elektrischen Potentialdifferenz zwischen transsezierten und resezierten Ratten. Wir konnten also für das Caecum keine Befunde erheben wie Tilson und Wright (79) und Oya und Weser (61), die einen signifikanten Anstieg der spezifischen Aktivität der Na-K-ATPase im Ileum 2-4 Wochen nach proximaler Dünndarmresektion beschrieben. Die mit der Na-K-ATPase funktionell verbundene aktive Natriumresorption der Zelle ist demnach im Caecum nach partieller Dünndarmresektion (im Gegensatz zu anderen experimentellen Situationen, s.u.) offenbar nicht erhöht.

In Paralleluntersuchungen zu dieser Arbeit fand Fabritius (21) im Colon nach kombinierter Resektion des Caecums und Teilen des Dünndarms (jedoch nicht nach Jejunum-Ileum-Resektion allein) eine auf das Doppelte erhöhte Nettoresorption von Natrium, Chlorid und Wasser pro cm^2 Makrooberfläche bei gleichzeitigem Colonwachstum. Dabei blieben die spezifische Aktivität der Na-K-ATPase der Colonomucosa und die transmurale elektrische Potentialdifferenz unbeeinflusst. Diese Resorptionssteigerung der Zelle kann durch Stimulation eines elektroneutralen NaCl-gekoppelten Resorptionsmechanismus erklärt werden. Ähnliche Resorptionsdaten wurden von Urban et al. erhoben (83). Ferner zeigten Edmonds und Thompson (20), daß die Perfusion des Rattencolons mit einer NaCl-Lösung über mehrere Tage, und damit ein längerfristig vermehrtes Angebot von Wasser und NaCl, zu einer Zunahme der Wasser- und Natriumresorption im proximalen Colon führte. Die transmurale elektrische Potentialdifferenz des Colons änderte sich während der Perfusionsversuche nicht. Somit gibt es offenbar Adaptationszustände, in denen mit einer elektroneutralen Resorptionssteigerung geantwortet wird.

Nicht nur durch elektroneutrale, sondern auch durch elektrogene Vorgänge kann es zur Zunahme der Wasser- und

Elektrolytresorption im Darm kommen. Nach Fütterung der Ratte mit einem nicht resorbierbaren Polymer (Polyäthylenglycol) nahmen die Resorptionsraten für Natrium und Wasser im Caecum nach einer Woche auf nahezu das Doppelte des Ausgangswertes zu (47). In gleicher Weise wie der Nettonatriumtransport stiegen die spezifische Aktivität der Na-K-ATPase und die transmurale elektrische Potentialdifferenz parallel an. Nach Fütterung der Ratte mit Antibiotika und bei Aufzucht unter keimfreien Bedingungen wurde ebenfalls eine Elektrolyt- und Wasserresorptionssteigerung pro Caecumoberfläche bzw. -gewicht beobachtet (43,44). Simonetta et al. (73) konnten auch im Caecum keimfreier Ratten eine Zunahme der spezifischen Aktivität der Na-K-ATPase finden, was für eine Steigerung des aktiven elektrogenen Natriumtransports unter diesen Bedingungen spricht.

Wenn man die Befunde bei verschiedenen Adaptationszuständen zusammenfaßt, so scheint der Darm die Elektrolytresorption auf mehreren Wegen steigern zu können. Der einfachste Mechanismus ist die Resorptionssteigerung durch Wachstum, wie sie z.B. am Caecum nach partieller Dünndarmresektion in der vorliegenden Arbeit beschrieben wird. Eine zweite Möglichkeit, beobachtet bisher nur am Colon

(20,21,83), ist die Stimulation eines elektroneutralen NaCl-gekoppelten Resorptionsmechanismus der Zelle.

Letzlich kann eine Steigerung des elektrogenen aktiven Natriumtransports durch gewisse diätetische Maßnahmen bzw. Umweltbedingungen (47,73), zumindest am Caecum induziert werden. Die Detailmechanismen, welche diesen verschiedenen Adaptationsprozessen zugrunde liegen, sind bisher ungeklärt.

5. Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wird die funktionelle und morphologische Adaptation des Rattencaecums nach einer ca. 60%igen Dünndarmresektion untersucht. Ab 15 cm distal des Treitzschen Bandes bis 2 cm proximal des Ileocaecalsphinkters wurden Teile des Jejunums und Ileums reseziert. 4 Wochen postoperativ wurden Parameter der Masse und die Elektrolyttransportfunktion des Caecums bestimmt und mit den bei transsezierten Kontrolltieren erhobenen Ergebnissen verglichen. Als Parameter der Gesamtmasse des Caecums wurden die Makrooberfläche sowie das Feucht- und Trockengewicht bestimmt. Gegenüber den Kontrollratten nahmen sie 4 Wochen postoperativ hochsignifikant zu. Die in vivo gemessenen Nettoresorptionsraten von Natrium, Kalium, Chlorid und Wasser pro Einheit Caecumoberfläche zeigten keine Steigerung im Vergleich zu den Kontrolltieren. Enzymbestimmungen im Schleimhauthomogenat des Caecums ergaben keine Steigerung der spezifischen Aktivitäten der Na-K-Mg-, Na-K- oder Mg-ATPasen nach Resektion. Die unveränderte Aktivität der Na-K-ATPase und Na-Resorption stimmen mit der Beobachtung einer gleichbleibenden elektrischen transmuralen Potentialdifferenz überein.

Demnach regt die partielle Dünndarmresektion eine Massenzunahme des Caecums an, führt jedoch zu keiner gesteigerten Elektrolytresorption der einzelnen Mucosazelle.

6. Literaturverzeichnis

- 1 Althausen, T.L., Doig, R.K., Uyeyama, K., Weiden, S.:
Digestion and absorption after massive resection of the small intestine.
II. Recovery of the absorptive functions shown by intestinal absorption tests in two patients and consideration of compensatory mechanisms.
Gastroenterology 16, 126-139 (1950)
- 2 Ammon, H.V., Phillips, S.F.:
Inhibition of colonic water and electrolyte absorption by fatty acids in man.
Gastroenterology 65, 744-749 (1973)
- 3 Bartlett, G.R.:
Phosphorus assay in column chromatography.
J. Biol. Chem. 234, 466-468 (1959)
- 4 Bochkov, N.P.:
Morphological changes in the jejunum and ileum of rats after wide resection of the small intestine.
Bull. Exp. Biol. & Med. 47, 339-343 (1959)
- 5 Booth, C.C., Evans, K.T., Menzies, T., Street, D.F.:
Intestinal hypertrophy following partial resection of the small bowel in the rat.
Brit. J. Surg. 46, 403-410 (1959)
- 6 Buddenbrock, W. von:
Vergleichende Physiologie, Band III: Ernährung, Wasserhaushalt und Mineralhaushalt der Tiere.
Birkhäuser Verlag, Basel-Stuttgart (1954)

- 7 Bury, K.D.:
Carbohydrate digestion and absorption after massive
resection of small intestine.
Surg. Gynecol. Obstet. 135, 117-187 (1972)
- 8 Curran, P.F.:
Na, Cl and water transport by the rat ileum in vitro.
J. Gen. Physiol. 43, 1137-1148 (1960)
- 9 Curran, P.F., Schwartz, G.F.:
Na, Cl and water transport by rat colon.
J. Gen. Physiol. 43, 555-571 (1960)
- 10 Debongnie, J.C., Phillips, S.F.:
Capacity of the human colon to absorb fluid.
Gastroenterology 74, 698-703 (1978)
- 11 Donowitz, M., Binder, H.:
Mechanism of fluid and electrolyte secretion in the
germfree rat caecum.
Dig. Dis. & Sc. 24, 551-559 (1979)
- 12 Dowling, R.H., Booth, C.C.:
Compensation after small bowel resection in man.
Lancet II, 146-147 (1966)
- 13 Dowling, R.H., Booth, C.C.:
Structural and functional changes following small
intestinal resection in the rat.
Clin. Sci. 32, 139-149 (1967)

- 14 Dowling, R.H., Gleeson, M.H.:
Cell turnover following small bowel resection and
by-pass.
Digestion 8, 176-190 (1973)
- 15 Dowling, R.H., Riecken, E.O., Laus, J.W., Booth, C.C.:
The intestinal response to high bulk feeding in the
rat.
Clin. Sci. 32, 1-9 (1967)
- 16 Eastwood, G.L.:
Gastrointestinal epithelial renewal.
Gastroenterology 72, 962-975 (1977)
- 17 Edmonds, C.J.:
The gradient of electrical potential difference and
of sodium and potassium of the gut contents along the
caecum and colon of normal and sodium-depleted rats.
J. Physiol. 193, 571-588 (1967)
- 18 Edmonds, C.J.:
Transport of sodium and secretion of potassium and
bicarbonate by the colon of normal and sodium-de-
pleted rats.
J. Physiol. 193, 589-602 (1967)
- 19 Edmonds, C.J., Nielsen, O.E.:
Transmembrane electrical potential differences and
ionic composition of mucosal cells of rat colon.
Acta Physiol. Scand. 72, 338-349 (1968)

- 20 Edmonds, C.J., Thompson, B.D.:
Absorption by the colon during prolonged infusions
in conscious, unrestrained rats.
J. Physiol. 302, 399-409 (1980)
- 21 Fabritius, J.:
Der Einfluß von partieller Dünndarm- und Dünndarm-
Caecum-Resektion auf den Wasser- und Elektrolyt-
transport des Rattencolons.
Inaug. Diss. Med. Fak. Universität München (1983)
- 22 Fiske, C.H., Subbarow, Y.:
The colorimetric determination of phosphorus.
J. Biol. Chem. 66, 375-400 (1925)
- 23 Folin, O., Ciocalteu, V.:
On tyrosine and tryptophane determination in protein.
J. Biol. Chem. 73, 627-650 (1927)
- 24 Fordtran, J.S., Dietschy, J.M.:
Water and electrolyte movement in the intestine.
Gastroenterology 50, 263-285 (1966)
- 25 Forth, W., Rummel, W., Glasner, H.:
Zur resorptionshemmenden Wirkung von Gallensäuren.
Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharmak. Exp. Path. 254,
364-380 (1966)
- 26 Gordon, S., Kimsey, M., Magen, J., Kowlesson, J.:
Structure of bile acids associated with secretion
in the rat cecum.
Gastroenterology 77, 38-44 (1979)

- 27 Gordon, H.A., Nakamura, S.:
Elevated levels of colloid osmotic pressure in cecal contents of germfree animals.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. (N.Y.) 149, 46-49 (1975)
- 28 Gordon, H.A., Pesti, L.:
The gonobiotic animal as a tool in the study of host microbial relationships.
Bact. Rev. 35, 390-429 (1972)
- 29 Gustafsson, B.E., Norin, D.E.:
Development of germfree animal characteristics in conventional rats by antibiotics.
Acta Pathol. Microbiol. Scand. B 85, 1-8 (1977)
- 30 Hafkenschaid, J.C.M.:
Occurrence of properties of a ($\text{Na}^+ - \text{K}^+$)-activated ATPase in the mucosa of the rat intestine.
Pflügers Arch. 338, 289-294 (1973)
- 31 Hanson, W.R., Osborne, J.W.:
Epithelial cell kinetics in the small intestine of the rat 60 days after resection of 70% of the ileum and jejunum.
Gastroenterology 60, 1087-1097 (1971)
- 32 Hanson, W.R., Osborne, J.W., Sharp, J.G.:
Compensation of the residual intestine after intestinal resection in the rat. I. Influence of amount of tissue removed.
Gastroenterology 72, 692-700 (1977)

- 33 Hanson, W.R., Osborne, J.W., Sharp, J.G.:
Compensation by the residual intestine after intestinal resection in the rat. II. Influence of post-operative time interval.
Gastroenterology 72, 701-705 (1977)
- 34 Hietanen, E., Hanninen, O.:
Effect of chyme on mucosal enzyme levels in small intestine of the rat.
Metabolism 21, 991-1000 (1972)
- 35 Hofman, A.F.:
Bile acid malabsorption caused by ileal resection.
Arch. Intern. Med. 130, 597-605 (1972)
- 36 Hofman, A.F., Poley, J.R.:
Role of bile acid malabsorption in pathogenesis of diarrhea and steatorrhea in patients with ileal resections. Response to cholestyramine or replacement of dietary long chain fatty medium chain triglyceride.
Gastroenterology 62, 918-934 (1972)
- 37 Krejs, G.J.:
The small bowel. Part I: Intestinal resection.
Clinics in Gastroenterology 8, 373-386 (1979)
- 38 Leegwater, D.C., Degroot, A.P., Van Kalmthout-Kuyper, M.:
The aethiology of caecal enlargement in the rat.
Fd. Cosmet. Toxicol. 12, 687-697 (1974)
- 39 Lipkin, M.:
Proliferation and differentiation of gastrointestinal cells.
Physiological Reviews 53 891-915 (1973)

- 40 Loesche, W.J.:
Protein and carbohydrate composition of cecal contents of gnotobiotic rats and mice.
Proc. Soc. Exp. Biol. (N.Y.) 128, 195-199 (1968)
- 41 Loeschke, K.:
Kurzdarmsyndrom.
In: Handbuch Inn. Med. III/3 B, 503-517
Springer, Heidelberg (1983)
- 42 Loeschke, K., Fabritius, J., Hatz, H.:
Electrolyte transport of the rat colon following proximal intestinal resection.
In: Mechanisms of Intestinal Adaptation, pp. 521-526
Eds. J.W.L. Robinson, R.H. Dowling, E.O. Riecken,
MTP Press Limited (1982)
- 43 Loeschke, K., Gordon, H.A.;
Water movement across the cecal wall of the germ-free rat.
Proc. Soc. Exp. Biol. (N.Y.) 133, 1217-1222 (1970)
- 44 Loeschke, K., Kautz, U., Löhrs, U.:
Effects of antibiotics on cecal electrolyte transport and morphology in rat. Contribution to the pathogenesis of antibiotic-associated diarrhoea.
Klin. Wochenschrift 58, 383-385 (1980)
- 45 Loeschke, K., Resch, W.:
Nucleic acid and protein content of rat cecum mucosa in dietary adaptation-growth by cellular hyperplasia.
Pflügers Archiv 372, 91-94 (1977)

- 46 Loeschke, K., Uhlich, E., Halbach, R.:
Cecal enlargement combined with sodium transport stimulation in rats fed polyethylene glycol.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. (N.Y.) 142, 96-102 (1973)
- 47 Loeschke, K., Uhlich, E., Kinne, R.:
Stimulation of sodium transport and $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$ activity in the hypertrophying rat cecum.
Pflügers Archiv 346, 233-249 (1974)
- 48 Lowry, O.H., Rosebrough, N.J., Farr, A.L., Randall, R.J.:
Protein measurement with the folin reagent.
J. Biol. Chem. 193, 265-275 (1951)
- 49 Madsen, J.S.:
Review: Transepithelial ionic transport and electrical polarization in the large bowel.
Scand. J. Gast. 9, 223-229 (1974)
- 50 McCarthy, D.M., Kim, Y.S.T.:
Changes in sucrase, enterokinase and peptide hydrolase after intestinal resection. The association of cellular hyperplasia and adaptation.
J. Clin. Invest. 52, 942-951 (1973)
- 51 Mekhjian, H.S., Phillips, S.F., Hofmann, A.F.:
Colonic secretion of water and electrolytes induced by bile acids. Perfusion studies in man.
J. Clin. Invest. 50, 1569-1577 (1971)
- 52 Menge, H., Robinson, J.W.L.:
Functional and structural characteristics of the rat intestinal mucosa following ileojejunal transposition.
Acta Hepato-Gastroenterol. 25, 150-154 (1979)

- 53 Menge, H., Robinson, J.W.L.:
The relationship between the functional and structural alterations in the rat small intestine following proximal resection of varying extents.
Res. Exp. Med. 173, 41-53 (1978)
- 54 Menge, H., Robinson, J.W.L., Mirkovitch, V.:
Morphologie und Funktion der Dünndarmschleimhaut nach proximaler Dünndarmresektion unterschiedlicher Ausdehnung.
Helv. Chir. Acta 43, 755-757 (1976)
- 55 Menge, H., Robinson, J.W.L., Riecken, E.O.:
Anpassungsmöglichkeiten der Dünndarmschleimhaut an verschiedene intraluminalen Milieuveränderungen.
Z. Gastroenterol. 14, 420-433 (1976)
- 56 Mouinuddin, J.F., Wing-Tsit Lee, H.:
Possible association of dietary residues with growth of the large gut.
Amer. J. Physiol. 197, 903-911 (1959)
- 57 Nakayama, H., Weser, E.:
Adaptation of small bowel after intestinal resection. Increase in the pentose phosphate pathway.
Biochim. Biophys. Acta 279, 416-423 (1972)
- 58 Nundy, S., Malamud, D., Obertop, H.:
Onset of cell proliferation in the shortened gut. Colonic hyperplasia after ileal resection.
Gastroenterology 72. 263-266 (1977)

- 59 Nygaard, K.:
Resection of the small intestine in rats. III. Morphological changes in the intestinal tract.
Acta Chir. Scand. 133, 233-248 (1967)
- 60 Obertop, H., Nundy, S., Malamud, M.R.:
Onset of cell proliferation in the shortened gut.
Rapid hyperplasia after jejunal resection.
Gastroenterology 72, 267-270 (1977)
- 61 Oya, R., Weser, E.:
Reciprocal adaptative changes in intestinal Na-K-ATPase and adenyl cyclase after small bowel resection in the rat.
Clin. Res. 22, 64A (1974)
- 62 Perry, P.M.:
Intestinal absorption following small bowel resection.
Annals Roy. Coll. Surg. Engl. 57, 139-147 (1975)
- 63 Porus, R.:
Epithelial hyperplasia following small bowel resection in man.
Gastroenterology 48, 753-757 (1965)
- 64 Riecken, E.O., Menge, H., Gutschmidt, S.:
Strukturelle und funktionelle Adaptation des Dünndarms.
Med. Klin. 74, 415-424 (1979)
- 65 Ryan, G.P., Dudrick, S.J., Copeland, E.M., Johnson, L.R.:
Effects of various diets on colonic growth in rats.
Gastroenterology 77, 658-663 (1979)

- 66 Scarpello, J., Cary, B., Sladen, G.:
Effects of ileal and caecal resection on the colon
of the rat.
Clin. Sci. Molec. Med. 54, 241-249 (1978)
- 67 Schifffl, H.:
Induktion der Na-K-ATPase in den Plasmamembranen der
„funktionell hypertrophierenden“Caecummucosa der Ratte:
Spezifische Aktivität und Kinetik.
Inaug. Diss. Med. Fak. Universität München (1976)
- 68 Schifffl, H., Loeschke, K.:
Induction of Na-K-ATPase in plasma membrane of rat
cecum mucosa by diet: time course and kinetics.
Pflügers Archiv 372, 83-90 (1977)
- 69 Schultz, S.G.:
Sodium coupled solute transport by small intestine:
a status report.
Amer. J. Physiol. 233, E 249-254 (1977)
- 70 Schultz, S.G., Curran, P.F.:
Intestinal absorption of sodium and water.
In: Handbook Physiol. Section VI: Alimentary Canal,
Volume 3, pp. 1245-1275
Eds.C.F. Code, W. Heidel, Amer. Physiological Society,
Washington (1968)
- 71 Schultz, S.G., Frizell, R.:
An overview of intestinal absorptive and secretory
processes.
Gastroenterology 63, 161-170 (1972)

- 72 Schwartz, A., Lindenmayer, G.E. Allen, J.C.:
The sodium potassium adenosine triphosphatase:
pharmacological, physiological and biochemical aspects.
Pharm. Rev. 27, 3-134 (1974)
- 73 Simonetta, M., Faelli, A., Cremaschi, D., Gordon, H.A.:
Electrical resistance and ATPase levels in the cecal
wall of germfree and conventional rats.
Proc. Soc. Exp. Med. 150, 541-545 (1975)
- 74 Skala, I., Hromadkova., Skala, J.:
Hypertrophy of the small intestine after its partial
resection in the rat-size of the mucosal surface.
Digestion 2, 23-34 .(1969)
- 75 Skou, J.C.:
Enzymatic basis for active transport of Na^+ and K^+
across cell membrane.
Physiol. Rev. 45, 596-617 (1965)
- 77 Thompson, G.R., Irexler, P.C.:
Gastrointestinal structure and function in germfree
or gnotobiotic animals.
J. Brit. Soc. Gast.-GUT 12, 230-235 (1971)
- 78 Tilson, D.M., Sweeney, T., Wright, K., Hastings. K.:
Compensatory hypertrophy of ileum after gastroduo-
denojejunal exclusion.
Arch. Surg. 110, 309-312 (1975)

- 79 Tilson, D.M., Wright, H.K.:
An adaptive change in ileal Na-K-ATPase activity
after jejunectomy or jejunal transposition.
Surgery 70, 421-424 (1971)
- 80 Tilson, D.M., Wright, H.K.:
The short gut syndrom. Pathophysiology and treatment.
In: Current Problems in Surgery, pp. 1-51
Year Book Medical Publishers, Chicago (1971)
- 81 Turnberg, L.A.:
Intestinal transport of salt and water.
Clin. Sci. Mol. Med. 54, 337-348 (1978)
- 82 Urban, E., Haley, D.P.:
Glucose transport by small intestine after extensive
small bowel resection.
Amer. J. Dig. Dis. 23, 531-535 (1978)
- 83 Urban, E., Michel, A.M., WEser, E.:
Dissociation of mucosal mass and adaptive changes in
electrolyte, water and sugar transport.
In: Mechanisms of Intestinal Adaptation, pp. 529-540
Eds. J.W.L. Robinson, R.H. Dowling, E.O. Riecken,
MTP Press Limited (1982)
- 84 Urban, E., Pena, M.:
In vivo calcium transport by rat small intestine
after massive small bowel resection.
Amer. J. Physiol. 226, 1304-1308 (1974)
- 85 Weinstein, L.D., Shoemaker, C.P., Hersh, T., Wright, H.K.:
Enhanced intestinal absorption after small bowel re-
section in man.
Arch. Surg. 99, 560-562 (1969)

- 86 Weser, E.:
Intestinal adaptation to small bowel resection.
Am. J. Clin. Nutr. 24, 133-135 (1971)
- 87 Weser, E., Fletcher, J.T., Urban, E.:
Short bowel syndrom.
Gastroenterology 77, 572-579 (1979)
- 88 Weser, E., Hernandez, M.H.:
Studies of small bowel adaptation after intestinal
resection in the rat.
Gastroenterology 60, 69-75 (1971)
- 89 Williamson, R.C.N., M.B., Chir, M., F.R.C.S.:
Intestinal adaptation: structural, functional and
cytokinetic changes.
N. Engl. J. Med. 298, 1393-1402 (1978)
- 90 Yang, M.G., Manoharan, K., Young, A.K.:
Influence and degradation of dietary cellulose in
cecum of rats.
J. Nutr. 97, 260-264 (1969)
- 91 Young, E.A., Weser, E.:
Nutritional adaptation after small bowel resection
in rats.
J. Nutr. 104, 994-1001 (1974)

Herrn Prof. Dr. K. Loeschke danke ich herzlich für seinen
Rat und für die Geduld, die er immer für mich aufbrachte.

Frau Ulla Böttcher danke ich für ihre große Mithilfe.

Lebenslauf

Name: Hilde Fabritius, geb. Hatz

geboren am: 22. Juni 1956

in: Chicago, Illinois U.S.A.

Eltern: Dr. Rudolf und Dr. Hilde Hatz, geb.
Müller

Schulen: 1962 - 1970 Volksschule, Chicago
1970 - 1973 Luisengymnasium, München
1973 - 1975 Loyola University, Chicago

Studium: 1975 - 1982 Medizin an der Universität
München

Staatsexamen: 6. April 1982

Approbation: 17. Mai 1982

Assistentenzeit: seit Sept. 1982: Chirurgie im Kreis-
krankenhaus Traunstein

Familienstand: seit 11. Juni 1982 verheiratet mit
Johannes Fabritius

